

**Die Ausscheidung von Cortison
und verwandten
17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroiden im Harn
nach Gaben von Gestagenen und ACTH**

Manfred Kallabis

Aus der I. Frauenklinik und Hebammenschule der Universität München
Direktor: Professor Dr. med. W. Bickenbach

DIE AUSSCHIEDUNG VON CORTISON UND VERWANDTEN
17, 21-DIHYDROXY-20-KETOSTEROIDEN IM HARN
NACH GABEN VON GESTAGENEN UND ACTH

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Manfred Kallabis
aus Zinnatal



München 1958

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. W. Bickenbach

Dekan: Professor Dr. K. K o l l e

Tag der mündlichen Prüfung: 12.2.1959

Meinen verehrten Eltern
in Dankbarkeit gewidmet



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555216_0067

INHALTSÜBERSICHT

	Seite
Einleitung	1
Die Nebennierenrinde und ihre Hormone	3
a) Chemie der NNR-Hormone	4
b) Physiologische Wirkung, biochemischer Wirkungs- mechanismus der NNR-Hormone	7
c) Die Produktionsstätten in der NNR	8
d) Die Ausscheidung der NNR-Hormone im Harn	8
Das Progesteron	11
a) Die Synthese des Progesterons	12
b) Die Umwandlung des Progesterons in C_{21} -Steroide durch die NNR	12
c) Die Ausscheidung von Progesteron und dessen Metaboliten	15
Hypophyse und Nebennierenrinde	16
Die Bestimmungsmethoden der NNR-Hormone	18
Angewandte Methode	22
Eigene Ergebnisse	26
a) Nach Gaben von Progesteron	26
b) Nach Gaben von Nortestosteronderivaten	33
c) Nach Gaben von ACTH	40
Zusammenfassung	51
Literaturverzeichnis	55

EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit wurde mit einem kolorimetrischen Nachweisverfahren die Cortison- und Cortisolausscheidung im menschlichen Harn nach Gaben von a. Progesteron, b. synthetischen Nortestosteronabkömmlingen und c. ACTH untersucht.

Einige Forschergruppen konnten in neuerer Zeit mit radioaktiven Isotopen den Umbau von Progesteron in aktive Glukocorticoide durch die NNR nachweisen. Nach Gaben von radioaktivem Progesteron fanden sie im Urin der Versuchspersonen radioaktive Corticosteroide. Dadurch wurden neue Zusammenhänge zwischen weiblicher Gonade und NNR erkannt.

Auf Grund dieser Ergebnisse schreibt man dem Progesteron eine zentrale Stellung im NNR-Hormonstoffwechsel zu, weshalb es im anglo-amerikanischen Schrifttum auch als "basic compound" bezeichnet wird.

Durch die Markierungsversuche wurden die Umbauprodukte nach Gaben markierten Progesterons qualitativ im Harn bestimmt. Dadurch konnte man wohl den Umbau von Progesteron in Corticosteroide ermitteln; eine Veränderung der Exkretionsrate aktiver Corticosteroide im Harn, die möglicherweise aus dem Progesteronumbau durch die NNR resultiert, konnte man dagegen mit dieser Methode nicht bestimmen. Wir sahen daher in dem quantitativen Nachweis der Umbauprodukte im Urin nach Gaben von Progesteron eine Möglichkeit, Veränderungen der Corticosteroideausscheidung im Harn zu verfolgen.

Den Hauptanteil der Umbauprodukte machen wohl Cortison und Cortisol aus. Wir wählten daher für den quantitativen Nachweis eine kolorimetrische Bestimmungsmethode, die spezifisch für Cortisol und Cortison ist.

Mit der gleichen Methode und unter den gleichen Versuchsbedingungen untersuchten wir außerdem die Corticoidausscheidung nach Gaben von Nortestosteronderivaten; es handelt sich dabei um Substanzen, die bezüglich ihrer physiologischen Wirkung, nicht aber bezüglich ihrer chemischen Konstitution mit dem Progesteron identisch sind; sie werden deshalb auch "progestative Stoffe" genannt.

Diese Substanzen spielen heute in der Therapie eine immer größere Rolle. Für uns ist es daher von Interesse, die Cortison- und Cortisolausscheidung nach Gaben von Progesteron und nach Gaben dieser Stoffe zu verglei-

chen, um eventuell Anhaltspunkte über eine mögliche Beeinflussung des NNR-Hormonstoffwechsels zu bekommen.

Die Ausscheidungsuntersuchungen nach Gaben von ACTH müssen im Zusammenhang mit dem Fragenkomplex "stress und Adaptation" gesehen werden.

S e l y e konnte zeigen, daß der Organismus auf Belastungen verschiedener Art - neben der spezifischen Reaktion - in ganz unspezifischer Weise reagiert.

Er nannte diese unspezifische Reaktion "das Adaptationssyndrom". Auffallend ist die wichtige Rolle, die die NNR dabei spielt. Eine intakte und auf ACTH gut ansprechende NNR leistet einen wesentlichen Beitrag zur Überwindung eines z.B. mechanischen Traumas (Operation!). Daher lag der Gedanke nahe, die Leistung der NNR bei solchen Patientinnen durch ACTH-Gaben zu prüfen, die einer Operation unterzogen werden sollten. Das Ziel dieser Untersuchungen war, mögliche Zusammenhänge zwischen der Überwindung des Operationsstress und der Leistungsbreite des endokrinen Systems Hypophyse - NNR aufzuklären.

Voraussetzung für eine kritische Stellungnahme zu diesen Fragen ist die Kenntnis der direkt und indirekt mit diesen Untersuchungen zusammenhängenden endokrinologischen Grundlagen, die am Anfang dieser Arbeit zusammengestellt wurden.

DIE NEBENNIERENRINDE UND IHRE HORMONE

Die lebenswichtige Bedeutung der NNR (= Nebennierenrinde) haben Addison und Browne-Sequard als erste in den Jahren 1855 und 56 erkannt. Reichstein, Winterstein und Pfiffner isolierten 1936 Cortison als erste der biologisch aktiven Verbindungen in reiner Form. Kendall und Mitarb. haben später die biologische Aktivität dieser Substanz nachgewiesen.

Bis heute sind etwa 29 Steroide aus der NNR isoliert worden, bei denen die Verbindungen mit 21 Kohlenstoffatomen überwiegen; von diesen können nach unseren heutigen Kenntnissen sechs bei nebennierenlosen Tieren deren Leben erhalten oder bestimmte Ausfallserscheinungen je nach Wahl des Testes beheben.

In der von verschiedenen Arbeitskreisen erhaltenen amorphen Fraktion (20) kommen Stoffe vor, deren chemische Konstitution uns heute noch unbekannt ist. Dabei handelt es sich um Substanzen, die nach der Auskristallisation der bekannten Steroide noch in der Mutterlauge vorhanden sind (42). Bisher war es nicht möglich, sie zur Kristallisation zu bringen. In den Mineralocorticoid- und Überlebenstesten zeigen sie eine hohe Aktivität. Es ist wahrscheinlich, daß die häufig beschriebene, in mancherlei Hinsicht überlegene Wirkung von NNR-Gesamtextrakten gegenüber den reinen Hormonen auf dem Vorhandensein der amorphen Fraktion beruht (20). Bestimmte Stoffwechselteste haben sich für die Differenzierung der NNR-Hormone auf Grund ihrer unterschiedlichen physiologischen Wirkung als geeignet erwiesen. Sie beruhen entweder auf der Regulierung des Kohlehydrat- oder des Mineralstoffwechsels (42). Dadurch konnte man den sogenannten Oxy- bzw. Oxo-Corticosteroiden ihre vornehmliche Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel und den Desoxy-Corticosteroiden auf den Mineralstoffwechsel nachweisen. Eine grobe Unterscheidung in die sogenannten Glucocorticoide und Mineralocorticoide ist dadurch möglich geworden.

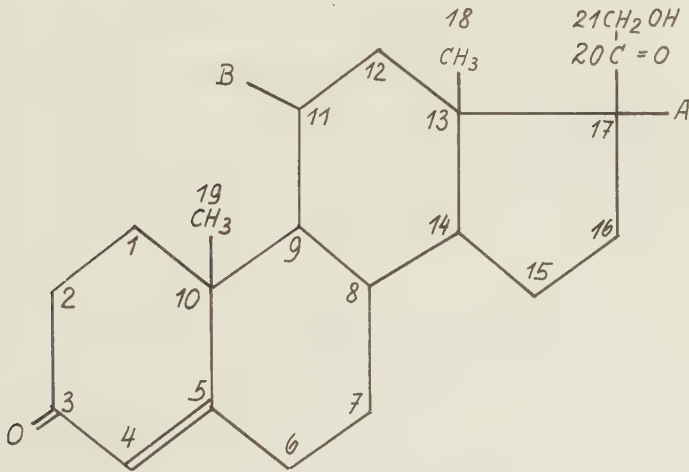
Die dualistische Auffassung über die physiologische Bedeutung der NNR wird vor allem von amerikanischen Forschern vertreten (20). Ihr gegenüber steht die unitaristische Anschauung Verzar's und seiner Schule (38), nach

der die Unterschiede in der chemischen Struktur der sechs wirksamen Corticosteroide nicht der Grund für eine unterschiedliche Wirkung im Kohlehydrat- und Elektrolytstoffwechsel sind; diese unterschiedlichen Effekte beruhen vielmehr auf einem quantitativ unterschiedlichen Angebot dieser Stoffe an die Peripherie. Da sich in der Tat die Wirkungen der aktiven Corticosteroide überschneiden (28), wie eine Tabelle von Reichstein und Shopp (7) zeigt, sollte man sich über die Problematik einer Einteilung in Gluko- und Mineralocorticoide im klaren sein. Außerdem ist die Bezeichnung Glukocorticoide wenig glücklich gewählt (19,20). Bei NNR-losen Tieren kann man nach Gaben von Cortisol und Cortison, zweier typischer Glukocorticoide, folgende Beobachtung machen: die Leber speichert wieder Glykogen; der tiefe Blutzuckerspiegel normalisiert sich wieder; bei hohen Dosen kommt es zur Hyperglykämie und Glukosurie; bei negativer N-Bilanz wird mehr Stickstoff (=N) in Form von Harnstoff ausgeschieden als Eiweiß zugeführt wird. Man hat deshalb angenommen, daß die Glukocorticoide eigentlich Proteinocorticoide sind, da ihre Wirkung auf einer vermehrten Zuckerneubildung aus Eiweiß, also letztlich auf einem Eiweißabbau und einer Desaminierung von Aminosäuren beruhen soll (20). Allen Glukocorticoiden gemeinsam ist die wachstumshemmende Wirkung auf mesenchymales Gewebe, wie es Heilmeyer in der Gewebekultur zeigte. Demgegenüber wies Selye eine wachstumsfördernde Wirkung der Mineralocorticoide auf mesenchymales Gewebe nach. In diesem Fall stehen die Glukocorticoide in einem echten Antagonismus zu den Mineralocorticoiden.

a) Chemie der NNR-Hormone

Die sechs aus 21 Kohlenstoffatomen bestehenden Hormone der NNR stellen alle ungesättigte Ketone dar, die dem Progesteron sehr nahe verwandt sind. Sie gehören zu den Steroiden. (Steroide sind stickstofffreie Substanzen, denen ein polycyclischer Kohlenwasserstoff zugrunde liegt. Die Anordnung der drei Sechskohlenstoffringe ist ähnlich wie im Phenanthren. Die Sterine werden daher als Abkömmlinge des vollständig hydrierten Phenanthrens aufgefaßt, das durch Anfügen weiterer drei Kohlenstoffatome, die einen Fünfferring (Fünfkohlenstoffring) bilden, entstanden ist. (Cyclopentano-perhydrophenanthren) (7)).

Die nachfolgende Übersicht stellt die sechs aktiven NNR-Hormone mit den möglichen Bezeichnungen zusammen:



11-Oxy- bzw. Oxocorticoide.
(Glukocorticoide.)

	A	B
I. Corticosteron = Δ^4-Pregnen-11β, 21-diol-3, 20-dion = Reichstein H = Kendall B	H	OH
II. 17-Oxycorticosteron = Δ^4-Pregnen-11β, α17α, 21-triol-3, 20-dion = Reichstein M = Kendall F = Cortisol	OH	OH

		A	B
III.	11-Dehydrocorticosteron = Δ^4 -Pregnen-21-ol-3,11,20-trion = Kendall A	H	O
IV.	17-Oxy-11-dehydrocorticosteron = Δ^4 -Pregnen-17 α ,21-diol-3,11,20-trion = Reichstein Fa = Kendall E = Wintersteiner F = Cortison	OH	O

11-Desoxycorticoide.
(Mineralocorticoide.)

		A	B
V.	11-Desoxycorticosteron (DOC) = Δ^4 -Pregnen-21-ol-3,20-dion = Reichstein Q = Cortexon	H	H
VI.	11-Desoxy-17-oxycorticosteron = Δ^4 -Pregnen-17 α ,21-diol-3,20-dion = Reichstein S	OH	H

(Zur Nomenklatur: Bei den einfach ungesättigten C₂₁-Steroiden legt man den einfach ungesättigten Grundkohlenwasserstoff **P r e g n e n** für die Bezeichnung zugrunde. Die Lage der Doppelbindungen wird durch ein vor den Namen gesetztes griechisches Delta, versehen mit der Nummer des ersten der beiden Kohlenstoffatome, zwischen denen die Doppelbindung liegt, gekennzeichnet. Die in diesen Verbindungen enthaltenen Sauerstoffatome werden ihrer Zahl nach mit den entsprechenden Suffixen -ol, -diol, -triol; -on, -dion, -trion angegeben, wobei die Lage der Substituenten durch die ihnen beigegebenen Nummern der ihnen entsprechenden Kohlenstoffatome gekennzeichnet ist. Siehe Nomenklatur (7).)

b) Physiologische Wirkung, biochemischer Wirkungsmechanismus der NNR-Hormone

Allen sechs NNR-Hormonen ist die ungesättigte Ketogruppe am C₃-Atom und die Ketolseitenkette am C₁₇-Atom gemeinsam.

Bei allen natürlichen Steroiden steht die Seitenkette an C₁₇ in cis-Stellung zu den angulären Methylgruppen, d.h. vor der Ebene der Molekel. Derartige Substituenten werden als β -ständig bezeichnet; solche mit trans-Stellung zu den Methylgruppen als α -ständig. Künstlich hergestellte Isomere der Steroidwirkstoffe mit der α -ständigen Seitenkette sind physiologisch unwirksam (11).

Das Vorhandensein von C₃- und von C₁₇-Gruppen ist die Voraussetzung für die physiologische Wirkung (19). Dabei muß erwähnt werden, daß der Sauerstoff in Stellung 11 für die Wirkung auf den Kohlehydratstoffwechsel wesentlich zu sein scheint. Eine Hydroxylgruppe in Stellung 17 dagegen scheint die Wirkung auf NaCl-Retention nicht nur aufzuheben, sondern in ihr Gegenteil zu verkehren. Beim normalen Hund fand man nämlich eine gesteigerte Ausscheidung von Na⁺ und Cl⁻ (7). Die biochemischen Angriffspunkte der NNR-Hormone sind uns heute noch unbekannt. Nach Verzář (38) sind die Corticosteroide an einer Schaltstelle wirksam, die je nach Bedarf Auf- oder Abbau fördern können. Wenn Glukose als Substrat fehlt, schalten sie den Energiestoffwechsel auf Eiweißzerfall um, wie z. B. Hefe von Gärung auf Oxydation umschalten kann. Verzář denkt sich den Angriffspunkt des Cortins an einer Phosphatase, speziell Glykogen-Phosphorylase; Cory hält eine Hexokinasewirkung und Conway eine Phosphorglukomutasewirkung für wahrscheinlich. Beide Fermente wirken in nächster Nachbarschaft der anderen Phosphatasen (38). In diesem Zusammenhang nimmt Reichstein begründet an, daß die Wirkung des Cortins, ausgezeichnet durch die -CO-CH₂OH - Gruppe an C₁₇, der einer Cophosphorylase entspricht. Zur Fundierung seiner Theorie zieht er die Untersuchungen von Langenbeck (16) heran, der zeigen konnte, daß bestimmte Verbindungen, die eine -CO-CH₂OH - Gruppe haben, eine Esterasewirksamkeit besitzen. Man nimmt deshalb an (31), daß die Funktion des Cortins mit intakter -CO-CH₂OH - Gruppe eine Esterasewirkung im Sinne Langenbecks ist, die speziell die Phosphorsäurelösung und -bindung betrifft.

Ein Nachweis dieser Arbeitshypothesen - als solche möchte sie Verf. für seine Annahmen aufgefaßt wissen - ist bisher noch nicht gelungen.

c) Die Produktionsstätten in der NNR

Jeder der drei histologisch-anatomisch abgrenzbaren Zonen in der NNR glaubte man eine spezifische Hormonproduktion zuschreiben zu können. Danach ist die äußere Zona glomerulosa Bildungsstätte für die Mineralocorticoide, die mittlere Zona fasciculata für die Glukocorticoide, und die innere Zona reticularis für Hormone, die auf den Eiweißstoffwechsel in aufbauendem Sinne und auf die sekundären Geschlechtsmerkmale wirken sollen (43). (N-Hormones oder nitrogen hormones nach Albright). Nach ACTH-Zufuhr erfolgt ein typischer Anstieg der 11-Oxycorticoide und nur ein sehr geringer Anstieg der 11-Desoxycorticoidfraktion. Nach Ausschaltung der Hypophyse atrophiert besonders die Zona fasciculata; sie hypertrophiert dagegen bei vermehrter ACTH-Zufuhr (20).

Nach Zimmermann (43) ist den Dingen, obgleich diese Einteilung bestechend klar erscheint, doch zuviel Gewalt angetan worden. Er führt Tonnutti (36) an, nach dem eine starre Einteilung in diese drei histologisch abgrenzbaren Zonen nicht gerechtfertigt ist. Tonnutti (36) unterscheidet neben der histologisch-anatomisch abgrenzbaren Struktur der NNR die inneren Transformationsfelder, die etwa der Glomerulosa und Reticularis entsprechen, die in ihrer Ausdehnung aber nicht konstant sind, sondern sich in Abhängigkeit von den ständig wechselnden Funktionszuständen der NNR entsprechend ändern. Deshalb erscheint es fragwürdig (43), bestimmten Zonen der NNR eine spezifische Hormonproduktion zuzuschreiben.

d) Die Ausscheidung der NNR-Hormone im Harn

Vennig und Mitarb. (37) haben früher mit biologischen Tests gezeigt, daß im Harn Stoffe mit NNR-Wirksamkeit ausgeschieden werden. Bis heute hat man ungefähr 50 Steroide, zum Teil unbekannter Provenienz, teils mit, teils ohne biologische Wirkung aus dem Harn isoliert. Zimmer-

mann (43) teilt sie in fünf Gruppen ein: in die neutralen 17- und 20-Ketosteroide; die neutralen alkoholischen, nicht ketonischen Steroide; die reduzierenden bzw. formaldehydbildenden Corticoide und die phenolischen Steroide. Der größte Anteil entfällt auf die neutralen und die alkoholischen 17-Ketosteroide; ein kleiner, aber doch beträchtlicher Anteil auf die Corticoide; und ein sehr geringer auf die phenolischen Steroide.

Außerdem kann man die im Harn ausgeschiedenen Stoffe nach der Anzahl ihrer Sauerstoffatome unterscheiden. Danach sind die C_{21} -Steroide mit 3-5 Sauerstoffatomen Stoffwechselprodukte der Corticosteroide, die bis zu zwei Sauerstoffatomen vorwiegend Stoffwechselprodukte des Progesterons (42).

Tägliche Ausscheidung der Steroide im Harn bei endokrin nicht gestörten
Personen: n. Zimmermann (43)

I. 17-Ketosteroide, neutral.....	etwa 10-20 mg
II. 20-Ketosteroide, vielleicht nur in Schwangerschaft von Bedeutung.....	_____
III. Alkohol., nicht ketonische Steroide,	10-20 mg
IV. Corticoide	etwa 1 mg
V. Phenolische Steroide	etwa 0,1 mg
zusammen	etwa 20-40 mg

Bei der Frau stammen nahezu alle, beim Mann ungefähr 2/3 der 17-Ketosteroide aus der NNR (6). Unseres Wissens ist es bis heute noch nicht geklärt, aus welchen der in der NNR vorkommenden Verbindungen die Harn-17-Ketosteroide ganz verschiedener Konstitution stammen. Im menschlichen Harn wurden vor

allen Dingen 17-Oxycorticosteron und 17-Oxy-11-dehydrocorticosteron rein dargestellt (42).

Die NNR, aus der man bisher ungefähr 29 verschiedene Steroide isoliert hat, neben denen man die amorphe Fraktion nicht unbeachtet lassen darf, ist der Hauptlieferant der Harnsteroiden (43). Die chemische Ähnlichkeit zwischen manchen Harnprodukten und Drüsenhormonen kann dazu verleiten, zuviele Beziehungen zwischen den Substanzen zu sehen.

Vermutlich erscheinen nur 1 % der von der NNR gebildeten Hormone im Harn wieder (20,43). Die zahlreich aufgefundenen Pregnanderivate mit mehreren Hydroxylgruppen sind Reduktionsprodukte der Corticoide. Aber die Summe aller Umwandlungsprodukte, die man im Harn findet, macht noch nicht die von der NNR wirklich produzierte Menge der Corticoide aus (42). Man muß annehmen, daß sie entweder bis zu unbekannten Substanzen oder noch sehr viel weiter abgebaut werden (20).

Staudinger (20) denkt an einen Kreislauf der Steroide im Organismus. Im Verlauf ihrer Funktionsausübung im Stoffwechsel werden sie möglicherweise abgebaut, um von der NNR wieder in ihre aktive Form zurückgebildet zu werden.

Zimmermann (43) vermutet, daß die Drüsenhormone bei ihrer Arbeitsleistung im Stoffwechsel ihre Ketolatenkette an C₁₇ verlieren und dann in Form energieärmerer Kataboliten als alkoholische und 17-Ketosteroiden im Harn erscheinen. Die im Urin aufgefundenen reduzierenden bzw. formaldehydabspaltenden Corticoide mit unveränderter Seitenkette stellen möglicherweise nur den überfließenden Teil, also den nicht mehr benötigten Überschuß der NNR-Hormone dar.

Ungeklärt ist es noch, ob die Corticosteroiden im Harn frei oder gebunden (gepaart) ausgeschieden werden. Von anderen Steroiden, wie dem Pregnandiol, den sogenannten 17-Ketosteroiden, aber auch den östrogenen Hormonen ist es bekannt, daß sie mit der an C₃ sitzenden Oxygruppe mit Glukuronsäure, oder falls die OH-Gruppe phenolischer Natur ist, mit Schwefelsäure gepaart sind und in dieser Form im Harn vorliegen. Die biologisch aktiven Corticosteroiden tragen aber an dieser Stelle eine Ketogruppe. Staudinger (20) vermutet daher, daß sie frei ausgeschieden werden; die biologisch inaktiven Corticosteroiden mit einer Oxy-Gruppe an C₃ und einer Ketolatenkette an C₁₇ werden möglicherweise verestert eliminiert.

Sind wir nun berechtigt, aus Variationen der nur zu etwa 1 % im Harn erscheinenden freien Hormone, die von der NNR gebildet werden, eine bindende Aussage über das Maß der NNR-Funktion zu machen? Nach den Erfahrungen von Staudinger können schon kleine Änderungen der Hormonausscheidung statistisch gesicherte Abweichungen von der Norm bedeuten. Uns ist es allerdings nicht möglich zu entscheiden, ob einer verringerten Corticoidausscheidung eine verringerte Produktion seitens der NNR, oder ein erhöhter Verbrauch in der Peripherie, oder beides entspricht (32). Die Möglichkeit einer Entscheidung wäre erst gegeben, wenn man alle Umwandlungsprodukte im Harn bestimmen könnte, die aus den sechs bekannten NNR-Hormonen bei Ausübung ihrer funktionellen Aufgaben im Organismus entstehen (32). Und dabei ist noch einzuwenden, daß selbst dann noch die amorphe Fraktion, worin sich zweifellos ein Teil der NNR-Aktivität manifestiert, unberücksichtigt bleibt.

Zimmermann (43) weist darauf hin, daß die Produktion der endokrinen Drüsen und der Verbrauch in der Peripherie, d.h. der Stoffwechsel, voneinander getrennt und jedes für sich betrachtet werden muß. Eine Erhöhung des Hormonspiegels von außen oder innen muß also nicht unbedingt auch eine Erhöhung des Stoffwechsels verursachen.

Um den ganzen Steroidstoffwechsel zu erfassen, müßte man sämtliche Steroidgruppen im Blut und Harn einzeln und gleichzeitig bestimmen!

DAS PROGESTERON

Das Progesteron, dessen Bildungsstätten vornehmlich das Corpus luteum und die Placenta sind, wird außerdem auch in der NNR produziert, was Beall und Reichstein (34) zeigen konnten.

Seine chemische Struktur entspricht dem 11-Desoxycorticosteron (DOC), nur daß ein Sauerstoffatom an C_{21} fehlt. Es ist ein Δ^4 -Pregnen-3,20-dion.

Bestimmte biologische Tests, wie man sie in ähnlicher Weise für die Ermittlung der Funktion der Gluko- und Mineralocorticoide brauchte, ermöglichten die Ermittlung des Progesterons. Die Bedeutung des Progesterons liegt in der Beeinflussung der Fortpflanzungsfunktion und der Fortpflanzungsorgane. Sie beruhen auf der bekannten Umwandlung des Endometriums.

a) Die Synthese des Progesterons

Die Einführung von Isotopen zur Markierung von Steroidhormonen und ihrer Vorstufen gestatte es, wesentliche Anhaltspunkte über deren Auf- und Abbau zu gewinnen. Nach Zufuhr von radioaktiven, d.h. markierten Hormonen und ihrer Vorstufen - z.B. Cholesterin oder Acetat - in vivo werden die Abbauprodukte bzw. neu gebildeten Hormone aus den Körpersäften isoliert und rein dargestellt. Die Radioaktivität der radiochemisch reinen Substanz wird dann gemessen. Das Verfahren heißt biologische Markierung.

In der Steroidhormonforschung sind das Tritium ($=H^3$) und C^{14} , β -Strahler von geringer Radioaktivität, ideal geeignet (23).

Bloch (3) markierte Cholesterin mit Deuterium, gab es einer Schwangeren in mens VIII an drei aufeinanderfolgenden Tagen oral und konnte aus dem Harn dieser Frau reines, mit Deuterium markiertes Pregnandiol- 3α , 20 α nachweisen. Dieser Versuch berechtigte erstmals zu der Annahme (23), daß Progesteron aus Cholesterin synthetisiert werden kann, da das Pregnandiol eines der wesentlichen Abbauprodukte des Hormons darstellt.

P l o t z und Mitarb. (22) gaben mit Tritium markiertes Cholesterin oral und fanden es nach kurzer Zeit a. im Blutplasma, b. im corpus luteum graviditatis und c. in der Placenta wieder. In beiden Organen wird das Progesteron, die Vorstufe des Pregnandiols, gebildet. Auf Grund dieser Ergebnisse steht in der Schwangerschaft vermutlich Cholesterin für die Progesteronsynthese a. aus dem Corpus luteum und der Placenta und b. durch Zufuhr aus dem Blut zur Verfügung.

b) Umwandlung des Progesterons in C_{21} -Steroide durch die NNR

P i n c u s und Mitarb. (13) zeigten in Durchströmungsversuchen, bei denen sie Progesteron, Δ^4 -Pregnénolon und 17-Oxyprogesteron anwandten, daß diese Stoffe von der NNR in C_{21} -Steroide mit mehreren Hydroxylgruppen umgewandelt werden können. Nicht nur an C_{11} , sondern auch an C_{17}

werden dabei Oxygruppen substituiert, wodurch aus dem Progesteron 11-Oxyprogesteron, Corticosteron und 17-Oxycorticosteron wird. Ebenso geht aus den Arbeiten des Arbeitskreises um H e c h t e r und Z a f f a r o - n i hervor, daß im NNR-Durchströmungsversuch Progesteron fermentativ in höher polare Corticosteroide umgebaut werden kann (41). Durch die Versuche von P i n c u s wurde weiterhin gezeigt, daß Progesteron auch aus Δ^5 -Pregnenolon entstehen kann.

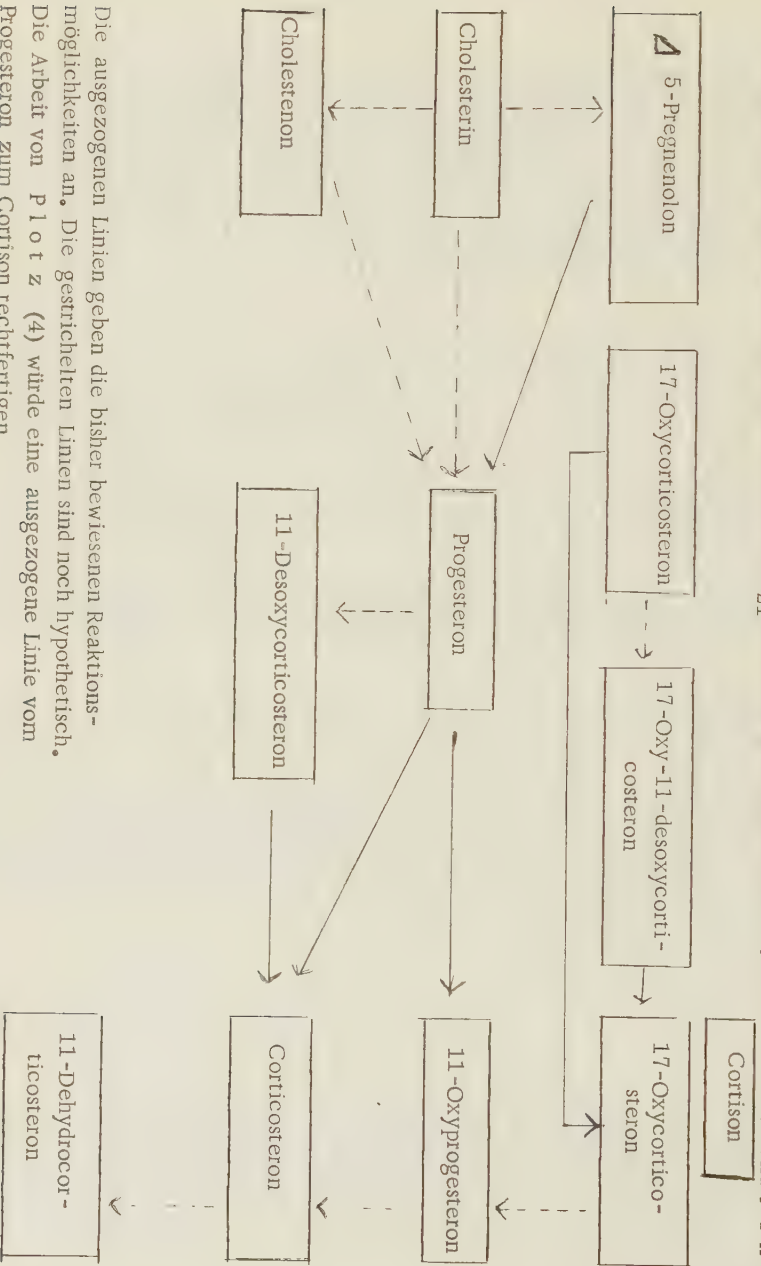
P l o t z und Mitarb. (23) untersuchten den Progesteronstoffwechsel mit markiertem Progesteron (C^{14} in Position 4) bei einer Frau in der Schwangerschaft und bei einem Fall von Cushingsyndrom. In beiden Fällen fanden sie nach Injektion C^{14} -4 - Progesteron radioaktives Cortisol und Cortison im Harn. In diesem Zusammenhang gesehen ist eine gegenseitige Beeinflussung der Produktion an Placentahormonen (Progesteron) und NNR-Hormonen (Cortisol und Cortison) möglich und von großem Interesse (23).

Diese Untersuchungen machen wahrscheinlich, daß das Progesteron im Stoffwechsel der NNR als Intermediärprodukt in der Biosynthese hydroxylierter C_{21} -Steroide eine zentrale Stellung einnimmt (23, 42).

D o r f m a n (5) bezeichnete es deshalb auch als b a s i c c o m - p o u n d .

S a l o m o n und Mitarb. zeigten mit Isotopen in vitro auch die Möglichkeit einer Umwandlung von Progesteron in Androgene, wie Testosteron und Δ^4 -Androstendion im Rinderovar (23). S a v a r d und Mitarb. (25) wiesen das Gleiche beim männlichen Hoden nach. Bei den Androgenen handelt es sich um C_{19} -Steroide.

Schema für die Entstehung der verschiedenen C₂₁-Steroide in der NNR; nach Jakobson und Pinus (39)



Die ausgezogenen Linien geben die bisher bewiesenen Reaktionsmöglichkeiten an. Die gestrichelten Linien sind noch hypothetisch. Die Arbeit von Plotz (4) würde eine ausgezogene Linie vom Progesteron zum Cortison rechtfertigen.

c) Die Ausscheidung von Progesteron und dessen Metaboliten

Bei den meisten Ausscheidungsprodukten im Harn während der Schwangerschaft handelt es sich um Steroide, die ebenso wie Progesteron 21 C-Atome besitzen. Abbauprodukte des Progesterons sind Pregnandiol-3 α , 20- α und Pregnanol-3 α , 20-on, die mit Glukuronsäure verestert sind. Ob Progesteron selbst im Harn ausgeschieden wird, ist noch nicht eindeutig nachgewiesen (9).

Möglicherweise können beim Progesteronabbau noch weitere Steroide entstehen, die nach Abbrechen der Seitenkette nur 19 C-Atome besitzen und dann in Form von Ketosteroiden wie Androsteron und Ätiocholanolon im Harn des Menschen ausgeschieden werden (23). Die Arbeiten von S a v a r d (25) sprechen für diese Annahme.

Das einer Frau in der Menopause oder in der Proliferationsphase injizierte Progesteron findet man im Harn nur zu etwa 10 % als Pregnandiol wieder (23, 42). Bis vor kurzer Zeit war es noch unbekannt, wo das restliche Progesteron bleibt (42). Heute weiß man, daß außer der Niere als Eliminierungsorgan noch der Darm, die Lunge und in gewisser Hinsicht auch die Haut in Frage kommt.

Davis, Plotz und Mitarb. (22) gaben einer Frau in der 11. Schwangerschaftswoche radioaktives Progesteron und fanden während der nächsten 10 Tage 28 % der zugeführten Radioaktivität im Stuhl. 25-53 % der Radioaktivität werden im gleichen Zeitabschnitt im Harn ausgeschieden. Die höchste Konzentration der Radioaktivität wurde immer 24 Std. nach der Injektion des markierten Progesterons gefunden (23).

Barry, Eidinoff und Mitarb. (1) konnten zeigen, daß wahrscheinlich ein nicht kleiner Prozentsatz der Radioaktivität in der Ausatemluft in Form von CO₂ ausgeschieden wird. Sie verwandten Progesteron, das an der Seitenkette mit C¹⁴ markiert war, bei Laboratoriumstieren. Man nimmt auf Grund der Versuche an, daß die Seitenkette an C₁₇ abgesplittert und als CO₂ durch die Lunge eliminiert wird.

Nach Untersuchungen von P l o t z (23) erscheint es unwahrscheinlich, daß die Haut als Ausscheidungsorgan in Frage kommt. Die Beobachtungen, die Z a n d e r (41) bei stark schwitzenden Versuchspersonen machte, widersprechen in gewisser Hinsicht dieser Annahme, da die P.A. signifikant abnahm.

HYPOPHYSE UND NEBENNIERENRINDE

Die bekannte Wirkung des Hypophysenvorderlappens beruht auf der Stimulierung der NNR durch das adrenocorticotrope Hormon, im angelsächsischen Schrifttum kurz ACTH genannt.

Dieses Hypophysenhormon wirkt nicht nur corticotrop, die Hormonproduktion anregend, sondern auch corticotroph, das Wachstum des Organs erhaltend.

Wir wissen heute, daß sich die Wirkung des ACTH vorwiegend auf die Zona fasciculata und damit auf die Glukocorticoidproduktion beschränkt.

Bei fehlender oder stark geschädigter NNR ist das Hypophysenhormon unwirksam. Bisher sind keine Effekte beobachtet worden, die nicht auch durch die NNR-Hormone hervorgerufen werden.

Die Tatsache, daß ein Überschuß der NNR-Hormone die ACTH-Produktion hemmt, eine Abnahme dagegen anregt, ist die Voraussetzung für die Wahrung des Stoffwechselgleichgewichts.

Bis vor kurzer Zeit sah man das System Hypophyse-NNR nur unter dem Aspekt der Stoffwechselfunktion. Durch seine grundlegenden Forschungen über stress hat Selye (34) die große Bedeutung dieser beiden Drüsen in der Angleichung, der Adaptation des Organismus an Belastungen verschiedener Ätiologie erkannt. Diese "Belastungen verschiedener Ätiologie" nannte er stress. Hierzu gehören alle Stoffe, die u.U. auf den Körper einwirken, z.B. Medikamente, Gifte; ebenso alle mechanischen und physikalischen Schädigungen und Reize, z.B. Verletzungen, starke Lichtbestrahlungen. Daraus ergibt sich, daß grundsätzlich auch alle Krankheiten unter den Stressbegriff fallen.

Die erste Reaktion des Körpers auf stress ist eine spezifische: Äther z.B. bewirkt eine Anaesthesie und Salmonella typhi bewirkt Typhusfieber.

Die zweite Reaktion ist eine unspezifische, stets gleichbleibende, die sich in der Form des allgemeinen Adaptationssyndroms äußert.

Stress zieht ein Erfolgsorgan direkt in Mitleidenschaft; z.B. die lokale Gewebsschädigung durch Verbrennung. Einige ihrer Wirkungen werden aber über nervöse Leitungsbahnen und humoral vermittelt. Die humoralen Bahnen führen hauptsächlich über die Hypophyse zur NNR, die im wesentlichen adaptive Hormone bilden. ACTH und die antiphlogistischen Hormone hemmen entzündliche Reaktionen; STH und die prophlogistischen, z.B. DOCA, regen sie an.

Die Regelung der Gewebsreaktion, z.B. durch adaptative Hormone, ist oft dafür entscheidend, ob der Körper einem stress erliegt oder ihm widersteht.

Hypophyse und NNR nehmen daher in der spezifischen Anpassung, der Adaptation des Organismus an stress eine exponierte Stellung ein.

Es liegt daher nahe, die Ansprechbarkeit dieses adaptiven Systems auf stress durch geeignete Maßnahmen qualitativ zu bestimmen. Praktische Bedeutung gewinnt diese Maßnahme vor einem operativen Eingriff, um aus der ermittelten Leistungsbreite der NNR auf die zu erwartende Qualität der Adaptation an den Operationsstress schließen zu können.

H a r t e n b a c h (7,8) hat diese Idee, die sich aus den Forschungen von S e l y e ergab, als erster praktisch durchgeführt. Er ging im einzelnen so vor, daß er vor einem operativen Eingriff als Stressor eine bestimmte Dosis ACTH gab. Je nach Schwere des Eingriffs wurden 75E - 200E als Dauertropf über 4-5 Stunden gegeben. Anschließend wurde die Erhöhung der Corticoidausscheidung im Harn bestimmt.

Durch diese Methode war es weitgehend möglich, die Leistungsbreite der NNR zu ermitteln.

Nach den Erfahrungen von H a r t e n b a c h ergaben sich bezüglich der Operabilität wertvolle prognostische Hinweise.

Bei männlichen Patienten, die die Operation gut überstanden, stiegen nach einem ACTH-Stoß die Harncorticoide von circa 150 γ auf circa 600 γ /24 Std. an. Die Mehrausscheidung betrug das vierfache des Ausgangswertes. Bei Patienten, die dem Operationstrauma erlagen, betrug die Mehrausscheidung bei erniedrigten Ausgangswerten kaum das doppelte. Bei ausgedehnter Metasta-

sierung wurden mitunter erhöhte Ausgangswerte von ungefähr 290 γ /24 Std. gefunden, die nach ACTH gar nicht oder nur unwesentlich anstiegen.

Die postoperativen Untersuchungen ergaben, daß die Glukocorticoidausscheidung proportional der Schwere des Eingriffs erfolgte.

Es wurden drei Gruppen unterschieden:

1. Kleiner Eingriff: Anstieg auf das 2-3fache des Ausgangswertes;
2. Mittlerer Eingriff: Anstieg um das 4-6fache;
3. Schwerer Eingriff: Anstieg um das 10-11fache als Ausdruck höchster Alarmreaktion.

Diese Spitzen hielten sich in allen Fällen nur 24 Stunden.

Ein letaler Ausgang zeichnete sich am 1. postoperativen Tag durch einen rapiden Abfall der Glukocorticoide weit unter die Norm ab.

Alle Untersuchungen wurden an männlichen Kranken durchgeführt.

DIE BESTIMMUNGSMETHODEN DER NNR-HORMONE

Der Nachweis bestimmter funktioneller oder morphologischer Veränderungen nach Verabreichung der zu untersuchenden Stoffe an normalen, nebennierenlosen oder kastrierten Tieren ist die Grundlage für den biologischen Rindentest. Die quantitative Bestimmung erfolgt durch die Bestimmung einer Mindestmenge, die eine entsprechende Veränderung bewirkt (42).

Bei den chemischen Nachweismethoden der C_{21} -Steroide der NNR muß man zwischen solchen unterscheiden, die größere Stoffgruppen auf Grund ihrer gemeinsamen chemischen Eigenschaften, z.B. Löslichkeit und Reduktionsvermögen, erfassen, und solchen, durch die nur Einzelstoffe bestimmt werden. Da die physiologische Wirkung einer Substanz letztlich von bestimmten chemischen Eigenschaften abhängt, können die Ergebnisse biologischer Testmethoden und chemischer

Gruppenbestimmungen identisch sein. Der Vorteil der chemischen Analyse liegt in ihrer größeren Spezifität und in einer geringeren methodischen Streubreite (42).

Fast alle chemischen Gruppenbestimmungen machen sich die reduzierenden bzw. die formaldehydbildende Eigenschaft der Ketolseitenkette (α -Ketol) an C₁₇ zunutze. Zur chemischen Charakterisierung der Stoffe findet man daher im anglo-amerikanischen Schrifttum vorwiegend die Bezeichnung formaldehydbildende bzw. reduzierende Substanzen. Diese Benennung gibt die grundlegenden Prinzipien für den Nachweis der Ketolseitenkette an C₁₇ wieder.

Die bekanntesten Nachweismethoden beruhen erstens auf der Reduktion von Phosphormolybdänsäure zu Molybdänblau (10) und auf der Reduktion von Cu- und Fe-Salzen (35); sie beruhen zweitens auf der Oxydation der Ketolseitenkette mit Perjodsäure, wobei ein Molekül Formaldehyd entsteht, das quantitativ nachgewiesen werden kann (4). Die Schwierigkeit dieser letztgenannten Methode liegt in der Destillation kleiner Formaldehydmengen (15).

Die Extraktion der Corticoide aus dem Harn erfolgt mit Chloroform.

Die Methoden sind jedoch alle wenig spezifisch (31,32). Die Oxydation der Ketolseitenkette an C₁₇ durch Perjodsäure zu Formaldehyd erfaßt z.B. auch Substanzen mit einer Glykolseitenkette. Außerdem stören möglicherweise Pregnan diol und Progesteron (32).

Grundsätzlich geben außerdem eine große Anzahl von mehr oder weniger stark reduzierenden Stoffen, - z.B. physiologisch unwirksame Steroide, d.s. Reduktionsprodukte des Corticoidstoffwechsels ohne die α , β -ungesättigte Seitenkette an C₃, aber mit der Ketolseitenkette an C₁₇, - wenn auch in verschiedener Stärke, die gleiche Reaktion mit P-Molybdänsäure wie die Corticoide selbst. Selbst in einer weitgehend gereinigten und angereicherten Fraktion sind Substanzen vorhanden, die P-Molybdänsäure reduzieren und deshalb zu hohe Mengen an Hormonen vortäuschen können (32).

Staudinger und Schmeisser (31) schalten auf indirektem Wege zum Teil diese störenden Substanzen aus, indem sie die hochempfindliche

-CO-CH₂OH-Gruppe durch Kochen mit n/10 NaOH spezifisch zerstören und dadurch das Reduktionsvermögen der Corticoide beseitigen. Die eine Hälfte des zu bestimmenden Hormons wird auf diese Weise spezifisch zerstört und gegen die andere, nicht zerstörte Hälfte kolorimetriert.

Dieses Verfahren hat gegenüber den anderen den offensichtlichen Vorteil, eine weit spezifischere Bestimmung der NNR-Hormone zu gestatten. Allerdings gilt die Einschränkung, daß noch alle Substanzen mit einer -CO-CH₂OH-Gruppe unbekannter Provenienz mitbestimmt und Gluko- und Mineralocorticoide nicht unterschieden werden. Staudinger und Weissbecker (19) ermöglichten diese Trennung durch Anwendung des Differenzverfahrens nach Staudinger-Schmeisser (31), das Gluko- und Mineralocorticoide zwischen Wasser und Benzol verteilt. Daughaday und andere hatten schon früher darauf hingewiesen, daß sich die Glukocorticoide vorzugsweise in der wässrigen Phase und die Mineralocorticoide in Benzol finden. Die Hormone der NNR sind umso leichter wasserlöslich, je mehr Sauerstoffgruppen sie tragen. Die Einführung eines Sauerstoffs an C₁₁, sei es als Hydroxyl oder Ketogruppe, vergrößert die Wasserlöslichkeit bedeutend. Die Hydroxylgruppe an C₁₇ hat geringen Einfluß auf die Wasserlöslichkeit (19). Zander bestätigte diesen Befund, der die Möglichkeit der getrennten Bestimmung der beiden 11-Desoxycorticoide und der vier Oxycorticoide ergibt.

Stammeler (28) schlägt daher vor, von einer leichter wasserlöslichen (11-Oxycorticoide) und einer leichter petrolätherlöslichen (11-Desoxycorticoide) Fraktion zu sprechen.

Um ein möglichst genaues Bild über die Gesamtproduktion der NNR zu bekommen, ist es nötig, neben den im Harn erscheinenden freien Corticosteroiden möglichst auch deren Abbau- und Umbauprodukte, die sogenannten Corticoide, zu erfassen, die nur zu einem kleinen Teil in freier Form im Harn erscheinen, zum überwiegenden Teil aber an der 3 α -Oxygruppe mit Glukuronsäure β -glukusidisch verknüpft sind. Sie sind daher in organischen Lösungsmitteln unlöslich. Will man sie bestimmen, muß man die Glukuronide spalten, um sie mit einem organischen Lösungsmittel extrahieren zu können (12, 33).

Nelny m b e r s k i (18) hat eine Methode angegeben, wonach die 17-Hydroxycorticoide mit Na-Wismutat zu 17-Ketosteroiden oxydiert werden;

letztere sind dann hydrolisierbar im Gegensatz zu den nicht hydrolisierbaren Steroiden. Die weitere Bestimmung erfolgt dann nach Zimmermann, Staudinger und Bauer (33) spalten die Glukuronide mit Leberglukuronidase.

Das Problem aller dieser chemischen Nachweismethoden, die Gruppenbestimmungen sind, ist also die Auftrennung und Reinigung der einzelnen Fraktionen und die Spezifität (42). Wegen der nahen chemischen Verwandtschaft der Steroidhormone ist aber ein spezifisches Verfahren für ein einzelnes Hormon kaum zu erwarten (26). Man kann schlecht von Corticosteroiden sprechen, die mit diesen Methoden bestimmt werden, sondern richtiger von Corticoiden, da auch Substanzen mitbestimmt werden, die keine Steroide sind. Damit wird ausgesagt, daß es sich um Stoffe handelt, die Eigenschaften der C_{21} -Steroide der NNR besitzen (42).

Trotz aller Einschränkungen haben diese Gruppenreaktionen für die Klinik eine große Bedeutung.

Es liegt heute eine größere Anzahl von Arbeiten über die Corticoidausscheidung, bestimmt mit den chemischen Nachweismethoden, bei gesunden und kranken Menschen vor. Hier sollen vor allem die Publikationen von Staemmler (27,28,29,30), Pfeffer und Staudinger (21), Zander (41) und von Mannherz u. Mitarb. (17) erwähnt werden. Sie stellen die Brauchbarkeit der chemischen Gruppenreaktionen unter Beweis.

Das sehr komplizierte und zeitraubende chromatographische Verfahren, mit dem sich die Steroidkörper einzeln nachweisen lassen, ist für klinische Zwecke ungeeignet. Unbestritten hat es jedoch einen großen Wert für die Forschung.

Gegenüber den angeführten chemischen Gruppenreaktionen zur Bestimmung der von der NNR produzierten Stoffe auf direktem Wege stellt der Uropepsintest ein indirektes Verfahren dar. Er beruht auf dem quantitativen Nachweis des im Harn erscheinenden Blutpepsinogens nach Salzsäureaktivierung. Da die Pepsinogeninkretion vom Hypophysen-NNR-System gesteuert wird, vermuten Westphal und Mitarb. (40), daß man Aktivitätsänderungen dieses hormonalen Systems durch Verfolgung der Uropepsinausscheidung bestimmen kann.

ANGEWANDTE METHODE

Porter und Silber (24) gaben eine Farbreaktion für Cortison und verwandte 17,21-Dihydroxy-20-ketosteroide an, die auf der intensiven Gelbfärbung dieser Stoffe mit Phenylhydrazin und Schwefelsäure beruht. Nach Angaben der Verfasser reagieren nur Cortison, Cortisonacetat und Reichstein S, die alle ihr Absorptionsmaximum bei 410 m μ haben. Schreier und Mitarb. (26) erwähnen, daß auch 17-Oxycorticosteron (Kendall F) eine geringe Gelbfärbung verursacht; es erscheint aber nur in geringen Mengen im Harn.

Diese Färbemethode erfaßt also im Urin im wesentlichen 17-Oxy-11-dehydrocorticosteron (Cortison), ein Glukocorticoid, und 11-Desoxy-17-oxycorticosteron (Reichstein S), ein Mineralocorticoid. Wegen des geringen Vorkommens wird man 17-Oxycorticosteron praktisch vernachlässigen können.

Bei diesen drei Stoffen handelt es sich um 17,21-Dihydroxy-20-ketosteroide.

Gegenüber allen von uns diskutierten chemischen Nachweismethoden, die nur größere Hormongruppen erfassen, hat diese Methode den Vorteil der weitgehenden Spezifität.

Erhöht wurde diese Spezifität durch die Modifikation eines von Staudinger und Schmeisser (31,32) angegebenen Extraktionsverfahrens. Die Modifikation besteht darin, daß die Mineralocorticoide mit Petroläther weitgehend eliminiert werden; die Glukocorticoide werden davon kaum berührt, da sie sich vornehmlich in der wässrigen Phase lösen.

Der Gang der Extraktion ist folgender:

200 ccm eines 24 St.-Urins werden 5 x mit je 25 ccm Chloroform ausgeschüttelt. Der Chloroformextrakt wird 15 min. zentrifugiert; der sich absetzende Harn wird abgesaugt.

Das Zentrifugat wird gefiltert und (mäßige Temperatur!) destilliert.

Das Destillat wird mit 10 ccm Petroläther und 5 ccm 1% HCl-Alkohol aufgelöst und in Scheidetrichter B übergeführt; mit je 5 ccm HCl-Alkohol wird 3 x nachgewaschen.

Inhalt in B wird geschüttelt - die untere Schicht (HCl-Alkohol) wird in Scheidetrichter A übergeführt. Die obere Schicht (Petroläther) wird verworfen. Zu A werden 10 ccm 1nHCl + 10 ccm Petroläther zugefügt - untere Schicht in B, obere wird verworfen. Zu B 4 x 5 ccm Chloroform - geschüttelt; untere Schicht (Chloroform) in A, obere wird verworfen. Zu A 5 ccm 0,5n NaOH, kräftig schütteln, untere Schicht (Chloroform) in B.

Wiederholt mit 0,1n NaOH.

Zu A 5 ccm n/10 H₂SO₄, geschüttelt - untere Schicht wird durch Kieselgel in Meßzylinder gefüllt.

Meßzylinder wird mit Chloroform auf 30 ccm aufgefüllt, der Inhalt wird gut gemischt, exakt in zwei gleiche Teile geteilt und in zwei 50 ccm Erlmeyerkölbchen gefüllt. Bei mäßiger Temperatur wird Chloroform abdestilliert.

Färben:

Kölbchen A für Vollwert, Kölbchen B für Blindwert.

In A und B je 1 ccm Methanol.

In A 8 ccm Phenylhydrazinschwefelsäure.

In B 8 ccm Schwefelsäure, verdünnt.

Inhalt wird in zwei Reagenzgläser übergeführt und bei 60° Cel. 20 min. lang erhitzt und anschließend unter Wasserstrahl circa 3 min. abgekühlt. Die kolorimetrische Messung erfolgte mit dem Photometer "Beckman" bei einer Wellenlänge von 405 m μ .

Zubereitung der Schwefelsäure:

190 ccm Aqua dest. auf 310 ccm H₂SO₄, spez. Gew. 1,87.

Zubereitung der Phenylhydrazinschwefelsäure:

162,5 mg Phenylhydrazin auf 250 ccm verdünnte H₂SO₄,

65,0 mg Phenylhydrazin auf 100 ccm verdünnte H₂SO₄.

Aus einer Eichkurve, die wir mit Cortisonlösungen aufsteigender Konzentration aufstellten, ermittelten wir aus der Extinktion den Gammawert. Siehe Seite 53.

Wegen des langwierigen Extraktionsganges und der geringen Menge der extrahierbaren Substanz muß ein verhältnismäßig hoher Arbeitsverlust in Kauf genommen werden. Bei Erfahrung mit dieser Arbeitsmethode stellt sich der Arbeitsverlust mit geringfügigen Schwankungen auf eine konstante Größe ein, die bei der Ermittlung der Ergebnisse berücksichtigt wird.

Die bekannt gewordenen Arbeitsverluste betragen bis zu 50 %.

Den für uns verbindlichen Arbeitsverlust ermittelten wir durch Recovery-untersuchungen:

- I. Aus 100 ccm Urin wurden die Corticoide bestimmt.
- II. 200 ccm des gleichen Urins wurde eine bekannte Menge Cortison zugesetzt; daran schloß sich die Corticoidbestimmung.

Die Differenz aus II-I ergab die wiedergefundene Menge des zugesetzten Cortisons.

Nach Subtraktion der Extinktion der Phenylhydrazinschwefelsäure, die 0,027 betrug, ergaben sich folgende Realextinktionen für:

	Ext.
a) 100 γ Cortison	0,773
b) Corticoidmenge aus 100 ccm Urin	0,033
c) Corticoidmenge aus 100 ccm des gleichen Urins	
+ 100 γ Cortison	0,573

Wir setzen $a = 0,773 = 100\%$ und $c - b = 0,540 = X\%$.

Daraus ergibt sich folgende Proportionalgleichung:

$$\frac{0,773}{0,540} = \frac{100\%}{X\%} \quad X = \frac{100\% \cdot 0,540}{0,773} = 69,85\%.$$

Demnach beträgt die Corticoidausbeute mit diesem Verfahren 69,85 %, aufgerundet 70 %, und der Arbeitsverlust entsprechend 30 %.

Diese Methode ist im Rahmen unserer Untersuchungen jedem anderen chemischen Nachweisverfahren überlegen. Die Ausscheidungswerte liegen gegenüber diesen kolorimetrischen Methoden, die ganze Hormongruppen und zusätzlich noch alle anderen reduzierenden Substanzen unbekannter Provenienz erfassen, um das 6-7fache niedriger.

Das Verfahren zeigt besonders deutlich eine Vermehrung der Cortison- und Cortisolausscheidung an, die bei den unspezifischen Methoden keine signifikante Steigerung ergibt.

Ein Beispiel zur Erläuterung:

Die Mehrausscheidung von 50 γ Cortison und Cortisol im 24 Std.-Urin bedeutet, daß sich der mit unserem Verfahren ermittelte Normalwert von ungefähr 100 γ auf 150 γ erhöht. Bei Anwendung aller anderen Methoden, die Normalwerte von 500 - 700 γ im 24 Std.-Urin ergeben, tritt wegen der oft nicht unerheblichen physiologischen Schwankungsbreite eine derartige Erhöhung der Cortison- und Cortisolausscheidung um 50 nicht ausreichend in Erscheinung.

Die Durchschnittswerte mit dem Verfahren von Porter und Silber gibt folgende Tabelle an. Nach Schreier und Mitarb. (26).

2 Monate - 4 Jahre	um 24 γ
10 - 14 Jahre	um 50 - 86 γ
21 - 44 Jahre	um 135 - 115 γ
47 - 52 Jahre	um 73 - 60 γ
56 - 62 Jahre	um 120-110 γ

Für unsere Injektionsversuche waren nur Versuchspersonen mit intakter NNR und erloschener Ovarialfunktion geeignet. Deshalb wurden Patientinnen nach Kastration oder in der Menopause im Alter von 48 - 73 Jahren ausgesucht, die sich zur Zeit der Versuche in gutem Allgemeinbefinden befanden. Durch den Klinikaufenthalt unterlagen sie keinen größeren Belastungen und daraus resultierenden größeren Schwankungen der Hormonproduktion durch die NNR.

Damit waren die notwendigen Voraussetzungen für exakte Untersuchungen gegeben:

- a) Ein genau dosierbares Progesteronangebot an die NNR.
- b) Eine Corticosteroidproduktion durch die NNR ohne größere Schwankungen

und eine daher annähernd gleichbleibende Corticoidausscheidung im Harn.

Für eine richtige Beurteilung der Versuchsergebnisse ist gerade der letzte Punkt neben dem exakten Sammeln des Urins und dem Weglassen aller störenden Pharmaka von großer Wichtigkeit!

Wegen der von Fall zu Fall größeren Schwankungen der normalen Harn-corticoidausscheidung werden zunächst zwei Ausgangswerte von zwei aufeinanderfolgenden 24^h-Sammelperioden bestimmt. Am Anfang der dritten Sammelperiode erhält die Frau das Gestagen oder ACTH; anschließend erfolgen drei bis vier Bestimmungen.

Folgende Gestagene wurden verabfolgt:

Progesteronkristallsuspension i.m., 50 mg/Ampulle (Lutren)

Progesteron + Oestradiolmonobenzoat - Kristallsuspension i.m., 200 mg/10 mg/Ampulle (Sistocyclin).

Methylnortestosteron oral, 10 mg Tabletten.

Methyl-Nortestosteron i.m., 25 mg/Ampulle.

Äthinyl-Nortestosteron oral, 5 mg/Tablette.

Äthinyl-Nortestosteron-oenanthat i.m., 200 mg/Ampulle.

EIGENE ERGEBNISSE

A. Nach Gaben von Progesteron:

Zunächst untersuchten wir bei Fall I-III die Harncorticoidausscheidung nach parenteralen Gaben von je 100 mg Progesteron als Kristallsuspension; in den Fällen IV-V nach parenteralen Gaben von 200 mg Progesteron + 10 mg Oestradiol-monobenzoat als Kristallmischsuspension mit Depotwirkung.

Fall I: Frau Pi., 56 Jahre.

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausschdg. in Gamma.
5.4.57	850	0,065	228
6.4.	900	0,110	304
7.4.	900	0,183	503
9.4.	780	0,0	kein meßb. Wert
10.4.	920	0,037	107
12.4.	1100	0,076	257

Fall II: Frau Boi., 73 Jahre.

Datum	24 Std.-Urin in ccm	Extinktion	Corticoidausschdg. in Gamma.
13.4.57	2350	0,021	153
14.4.	1060	0,034	111
15.4.	2150	0,041	280
16.4.	1320	0,031	120
17.4.	1650	0,036	192

Fall III: Frau Mo., 55 Jahre

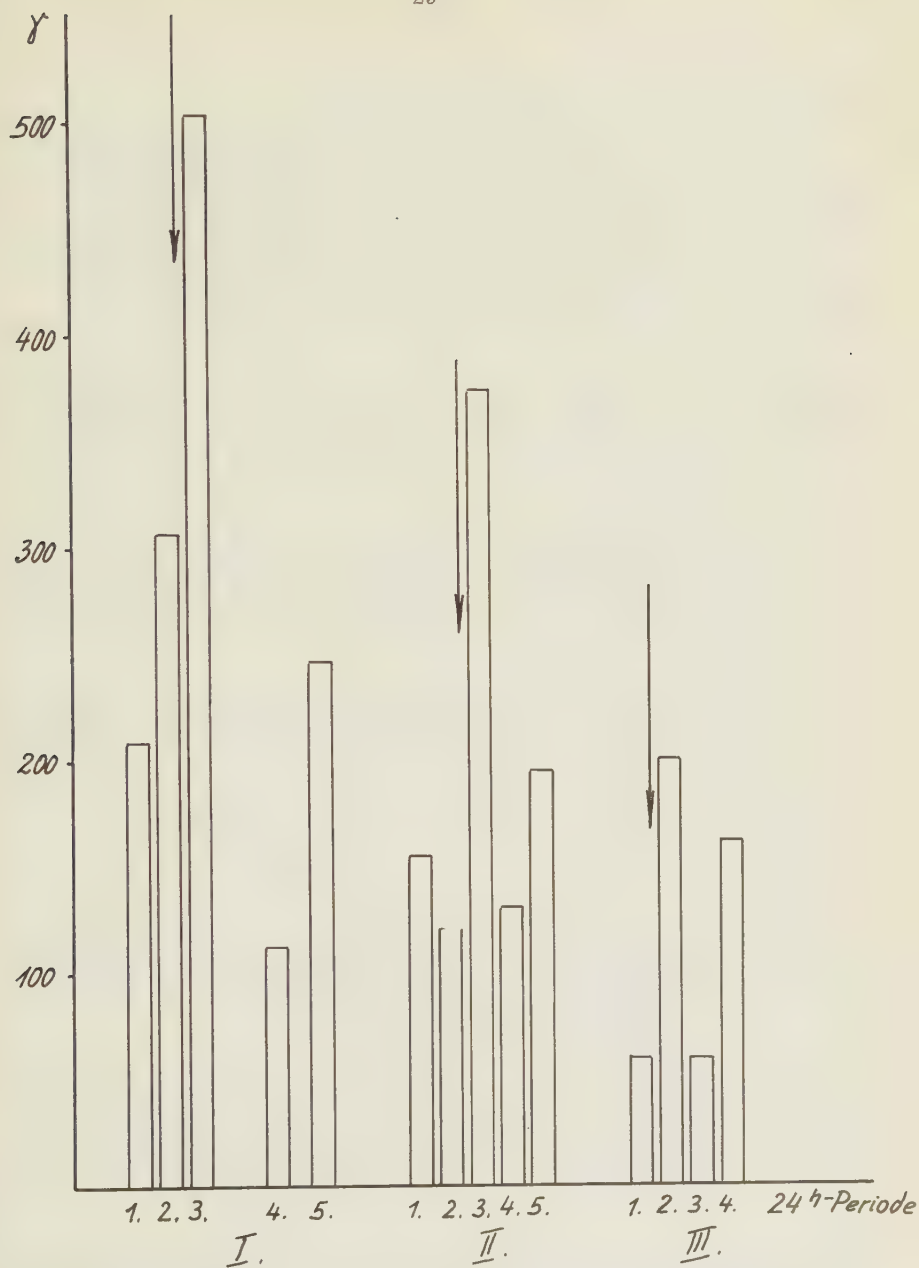
Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausschdg. in Gamma.
23.9.57	1500	0,010	59
24.9.	1700	0,033	199
25.9.	1540	0,010	60
26.9.	1560	0,033	170
27.9.	1600	0,016	83

Fall IV: Frau Ka., 50 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausschdg. in Gamma.
9.9.57	550	0,068	114
10.9.	1000	0,053	169
11.9.	1100	0,056	186
12.9.	1150	0,070	254

Fall V: Frau Mo., 55 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausschdg. in Gamma.
30.9.57	1340	0,053	209
1.10.	1450	0,040	189
2.10.	1500	0,047	215
3.10.	1400	0,067	291
4.10	1360	0,040	177



DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Wie schon erwähnt, gelang P i r c u s und Mitarb. (13) der Nachweis, daß exogen zugeführtes Progesteron von der NNR u.a. in Corticosteron (Reichstein H) und 17-Oxycorticosteron (Kendall F) umgebaut wird. P l o t z und Mitarb. (23) fanden außerdem nach Injektion von markiertem Progesteron einen Teil der radioaktiven Umwandlungsprodukte als Cortisol (Kendall F) und Cortison im Urin der Versuchsperson.

Wir können heute auf Grund dieser Befunde sagen, daß exogen zugeführtes Progesteron von der NNR in folgende aktive Glukocorticoide umgebaut wird: C o r t i c o s t e r o n, 17-Oxycorticosteron und 17 - Oxy-11 - dehydrocorticosteron (Cortison).

Bei diesen Markierungsversuchen handelt es sich um qualitative Nachweise dieser Stoffe im Urin. Daher lassen diese Untersuchungsergebnisse aber die Frage offen, ob es zu einer zusätzlichen Hormonproduktion durch die NNR kommt.

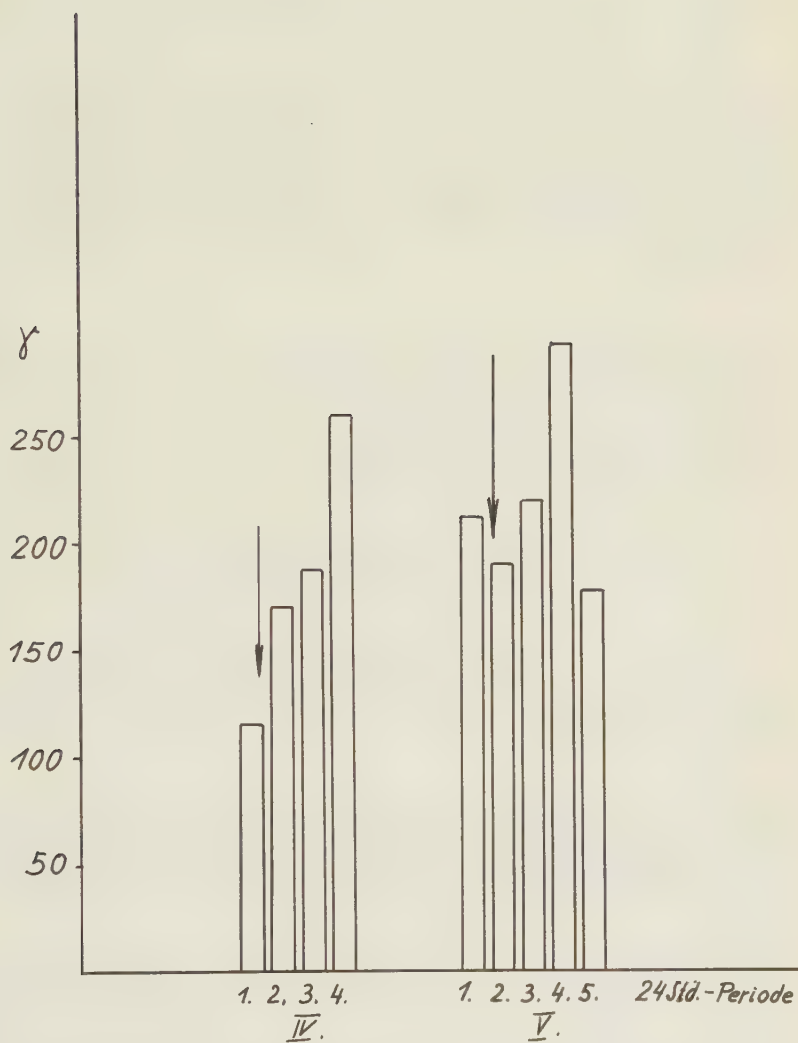
Im letzteren Falle kann man im Hinblick auf das intermediäre Stoffwechselgleichgewicht eine Erhöhung der Exkretionsrate im Harn von a. Corticosteron, b. Cortison und c. Cortisol erwarten.

Daher lag der Gedanke nahe, die Ausscheidung dieser Stoffe vor und nach Progesterongaben q u a n t i t a t i v zu verfolgen.

Das kolorimetrische Nachweisverfahren von P o r t e r und S i l b e r ermöglicht den quantitativen Nachweis spezifisch für Cortison und Cortisol. Daher ist die Methode besonders geeignet, diese Fragen zu untersuchen, die wir zusammenfassend wie folgt stellen wollen:

Kommt es nach Progesterongaben zu einer Mehrausscheidung von aktiven Corticosteroiden - und läßt sich deshalb der mit radioaktiven Isotopen gezeigte Umbau von Progesteron in aktive Glukocorticoide im Harn mit der quantitativen kolorimetrischen Bestimmungsmethode verfolgen?

Bei drei Frauen (Fall I-III) stellten wir nach einmaliger intramuskulärer Injektion von je 100 mg Progesteron einen deutlichen Anstieg der Cortison- und Cortisolausscheidung in den nächsten 24 Stunden fest. In den folgenden 24 Stunden



den erfolgte ein Abfall auf annähernd den Ausgangswert. (Zahlenwerte s. Tab. S. 27/28).

Da wir diese Erhöhung der Cortison- und Cortisolausscheidung, die unmittelbar nach Gaben eines Progesterons ohne Depotwirkung innerhalb der nächsten 24 Stunden erfolgte, auf einen Progesteronumbau durch die NNR zurückführen, muß angenommen werden, daß die Ausscheidungserhöhung nach Gaben eines Progesterons mit Depotwirkung entsprechend verzögert eintritt.

Daher erhielten zwei Frauen (Fall IV + V) je 200 mg Prostegegon + 10 mg Oestradiolmonobenzoat als Kristallmischsuspension mit Depotwirkung. Die Erhöhung der Ausscheidung zeigte sich nach einem geringen Anstieg innerhalb von 48 Stunden erst deutlich nach 62 Stunden, also am dritten Tag nach der Injektion. (S. Tab. S. 28).

Der sich in allen Fällen deutlich zeigende Anstieg von Cortisol und Cortison im Harn unmittelbar nach Progesteroninjektionen schließt eine von der Injektion unabhängige und deshalb zufällige Erhöhung aus!

Auf Grund dieser signifikanten Ergebnisse ist es sicher, daß sich der Progesteronumbau durch die NNR in einer deutlichen Vermehrung der Umbauprodukte Cortisol und Cortison im Harn manifestiert, die sich mit der kolorimetrischen Nachweismethode feststellen läßt!

Aus diesem Befund ergeben sich folgende Überlegungen: Wenn also die NNR den Progesteronumbau neben ihrem Hormonstoffwechsel vollzieht, dann resultiert daraus zunächst eine Erhöhung des Bluthormonspiegels. Daher muß mit einer Ausscheidung des Überangebotes gerechnet werden.

Wir sehen in der deutlichen Vermehrung von Cortison und Cortisol im Harn eine Ausscheidung des Überangebotes von Stoffwechselhormonen und folgern daraus:

Die NNR vollzieht den Progesteronumbau in aktive Corticosteroide neben ihrem normalen Hormonstoffwechsel; die zusätzlich gebildeten Corticosteroide werden z.T. im Harn ausgeschieden.

Die Ausscheidung der durch den Progesteronumbau zusätzlich gebildeten Stoffwechselhormone deutet darauf hin, daß eine Erhöhung des Hormonspiegels

nicht unbedingt auch eine Erhöhung des I.S. zur Folge haben muß. Wir schließen uns daher auf Grund unserer Ergebnisse der Anschauung Zimmermanns (43) an, wonach man die Produktion der endokrinen Drüse (oder zugeführtes Hormon) und den Verbrauch in der Peripherie von einander trennen und jedes für sich betrachten muß. Im Falle der Abhängigkeit des I.S. vom Hormonangebot wäre zu fordern, daß durch die Erhöhung des I.S. das Hormonüberangebot verbraucht und nicht ausgeschieden wird. Unsere Ergebnisse dagegen zeigen eindeutig bei einer Erhöhung des Hormonangebotes eine Erhöhung der Hormonausscheidung.

B. Nach Gaben von Nortestosteronabkömmlingen:

Bei acht Frauen (Fall VI-XIII) untersuchten wir die Cortison- und Cortisol-ausscheidung nach parenteralen und oralen Gaben von einigen Nortestosteronabkömmlingen.

Fall VI-IX injizierten wir diese Stoffe intramuskulär.

Fall VI 2 ccm = 100 mg Äthinyl-Nortestosteronoenanthat.

Fall VII 4 ccm = 200 mg Äthinyl-Nortestosteronoenanthat.

Fall VIII 100 mg Methyl-Nortestosteron.

Fall IX 100 mg Methyl-Nortestosteron.

Fall VI: Frau Pi., 56 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausschdg. in Gamma.
12.4.	1100	0,076	257
13.4.	960	0,074	212
14.4.	1150	0,036	112
15.4.	700	0,079	164
16.4.	620	0,099	179

Fall VII: Frau Fr., 48 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausscheidg. in Gamma.
7.5.	1880	0,040	244
8.5.	1500	0,036	176
9.5.	1550	0,018	81
10.5.	1650	0,036	157
11.5.	1500	0,015	79

Fall VIII: Frau La., 58 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausscheidg. in Gamma.
8.11.	600	0,092	172
9.11.	1100	0,058	200
10.11.	800	0,010	21
11.11.	500	0,020	33
12.11.	700	0,016	36
13.11.	600	0,065	126

Fall IX: Frau St., 49 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausscheidg. in Gamma.
14.5.	1250	0,020	82
15.5.	1100	0,027	86
16.5.	1200	0,031	109
17.5.	1000	0,0000	0
18.5.	700	0,023	55

Fall X-XIII gaben wir die Stoffe oral.

Fall X und XI: je 100 mg Äthinyl-Nortestosteron.

Fall XII und XIII: je 100 mg Methyl-Nortestosteron.

Fall X: Frau Mo, 55 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausscheidg. in Gamma.
17.9.	1400	0,063	291
18.9.	750	0,103	243
19.9.	1130	0,104	367
20.9.	1450	0,100	451
21.9.	1100	0,109	358

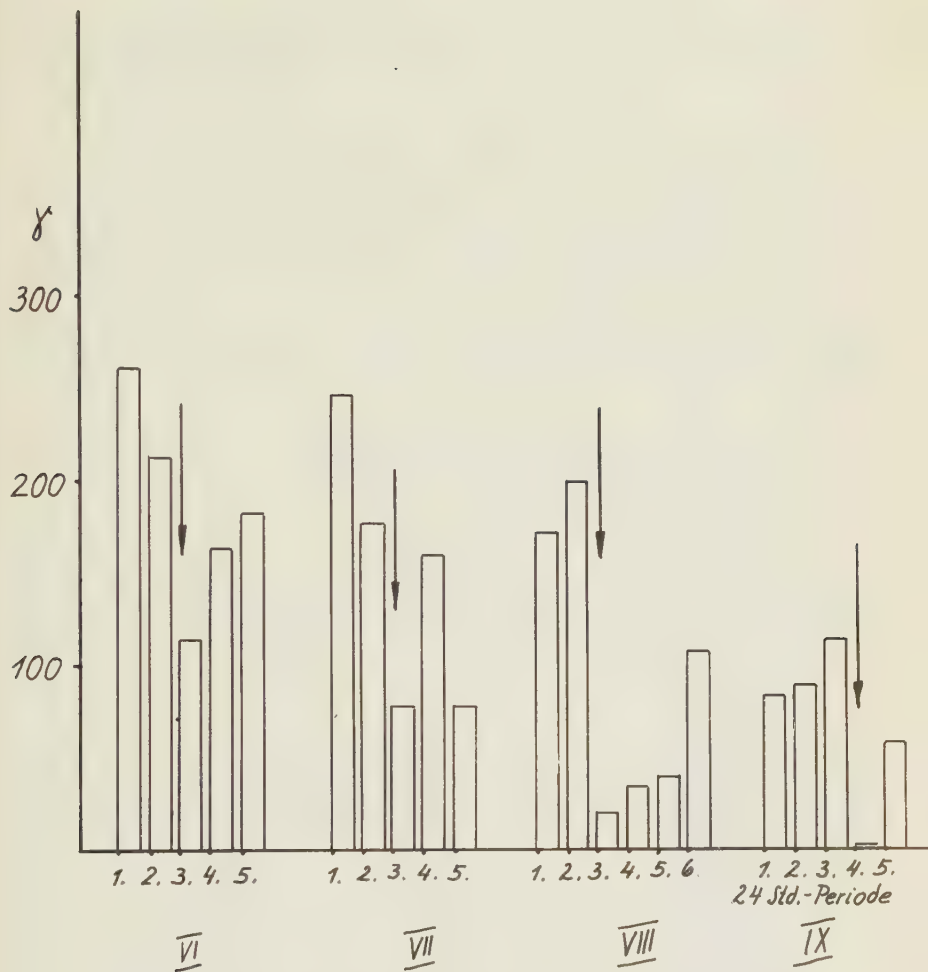
Fall XI: Frau Eb., 70 Jahre

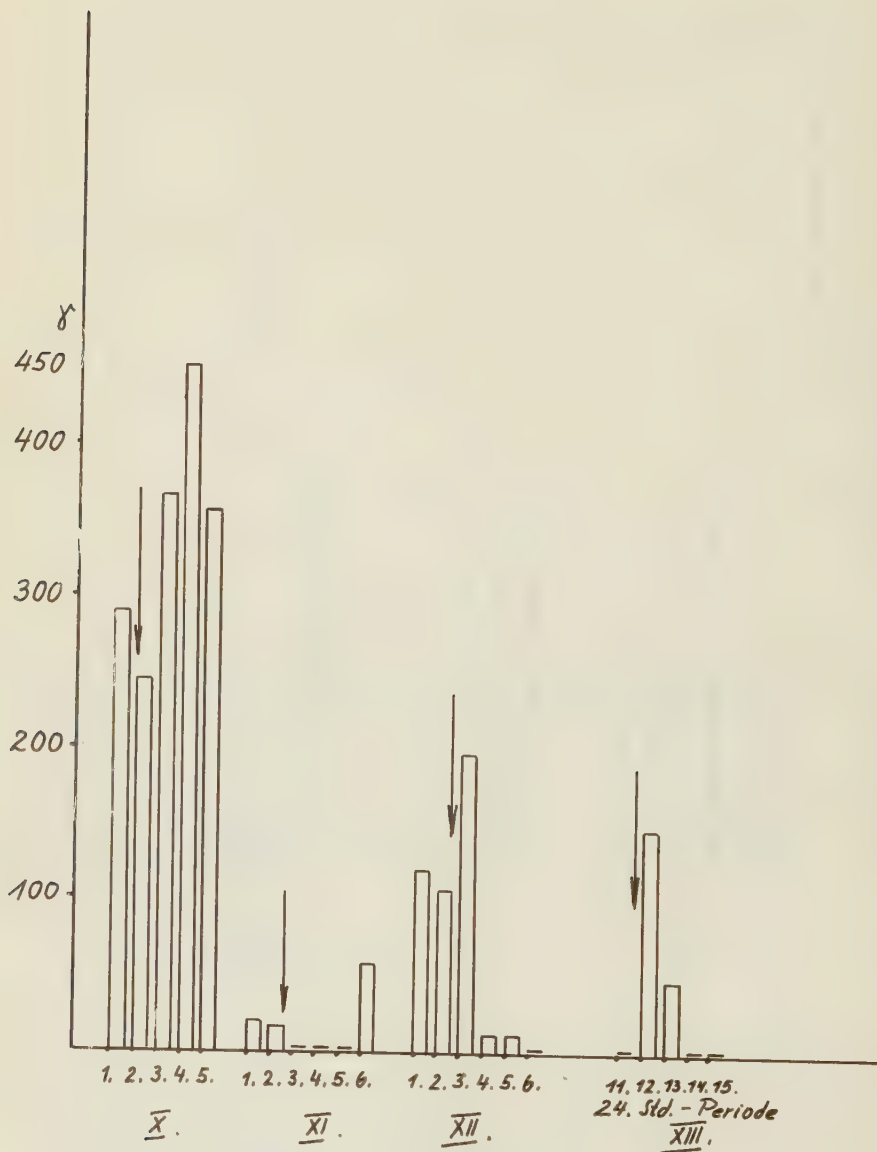
Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Extinktion	Corticoidausscheidg. in Gamma.
8.11.	1200	0,005	16
9.11.	2000	0,001	13 ←
10.11.	1100	0,000	0
11.11.	1050	0,000	0
12.11.	600	0,000	0
13.11.	900	0,019	59

Fall XII und XIII: Frau Ma., 66 Jahre

Datum	24 Std.-Urin in ccm.	Ectinktion	Corticoidausscheidg. in Gamma.
14.10.	1280	0,027	117
15.10.	1150	0,027	104
16.10.	1660	0,037	195
17.10.	800	0,002	10
18.10.	750	0,001	9
19.10.	1000	0,000	0
23.10.	400	0,000	0 ←
24.10.	1130	0,040	147
25.10.	750	0,014	39
26.10.	950	0,000	0

(Siehe Seite 37 und 38)





Diskussion der Ergebnisse:

An die Ausscheidungsuntersuchungen nach Gaben von Progesteron schließt sich die folgende Fragestellung an:

Wie verhält sich die NNR gegenüber progestativen Stoffen?

Bei den sogenannten "progestativen Stoffen" handelt es sich um Substanzen, die bezüglich ihrer physiologischen Wirkung mit dem Progesteron identisch sind, nicht aber in ihrer chemischen Konstitution.

Es war deshalb von Interesse, die Harncorticoidausscheidung nach Gaben von Progesteron und nach Gaben der erwähnten progestativen Stoffe miteinander zu vergleichen

Im Rahmen dieser Untersuchungen läßt sich außerdem die Frage klären, ob diese Stoffe irgend einen Einfluß auf das Harnvolumen haben.

Bei vier Frauen (Fall VI-IX) stellten wir nach p a r e n t e r a l e n Gaben von Äthinyl- und Methyl-Nortestosteron einen deutlichen Abfall der Cortison- und Cortisolausscheidung fest. Das Ausgangsniveau wurde in den nächsten drei Tagen noch nicht wieder erreicht. (Siehe Tab. S. 35, 36 und Kurven S. 37).

Weiteren vier Frauen (Fall X-XIII) gaben wir diese Stoffe o r a l . Fall X zeigte zwar in den folgenden 24 Stunden einen geringen Abfall, anschließend aber einen Anstieg; in Fall XI fiel die Ausscheidung deutlich auf 0 ab, um erst am vierten Tage wieder anzusteigen.

Die Fälle X und XI ergaben, wenn auch nicht so deutlich, einen Abfall wie nach parenteraler Applikation.

In Fall XII und XIII handelt es sich um eine Patientin, der wir im Abstand von acht Tagen zweimal je 100 mg Methyl-Nortestosteron verabreichten; in den folgenden 24 Stunden fanden wir beide Male eine deutliche Erhöhung der Cortison- und Cortisolausscheidung, die dann aber - das erste Mal nach drei, das zweite Mal nach einem Tag - auf 0 absank. (Siehe Tab. S. 35 und Kurve S. 38).

Wir können die Ergebnisse wie folgt zusammenfassen:

Nach p a r e n t e r a l e r Applikation von Äthinyl- und Methyl-Nortestosteron ein deutlicher Abfall der Cortison- und Cortisolausscheidung.

Nach o r a l e r Applikation dieser Stoffe ein Anstieg in drei von vier Fällen, nur in einem Fall ein deutlicher Abfall.

Aus diesen Befunden folgern wir, daß diese Stoffe von der NNR n i c h t in dem Umfang wie Progesteron in aktive Corticosteroide umgebaut werden. Die zweimalige Erhöhung von Cortisol und Cortison bei der gleichen Versuchsperson nach oraler Verabreichung von Methyl-Nortestosteron spricht zumindest für die Möglichkeit des Umbaues in Corticosteroide.

Es liegt die Vermutung nahe, daß diese Stoffe eine zentral hemmende Wirkung im Sinne einer Drosselung der ACTH-Ausschüttung besitzen, die zumindest nach einiger Zeit eine verminderte Produktion von Corticosteroiden durch die NNR zur Folge hat.

Auf Grund unserer Versuchsergebnisse ist eine Beeinflussung der Harnvolumina durch Gestagene kaum anzunehmen. (Siehe Tab. S. 27, 28, 33, 34, 35 und Kurven S. 40a u. 40b).

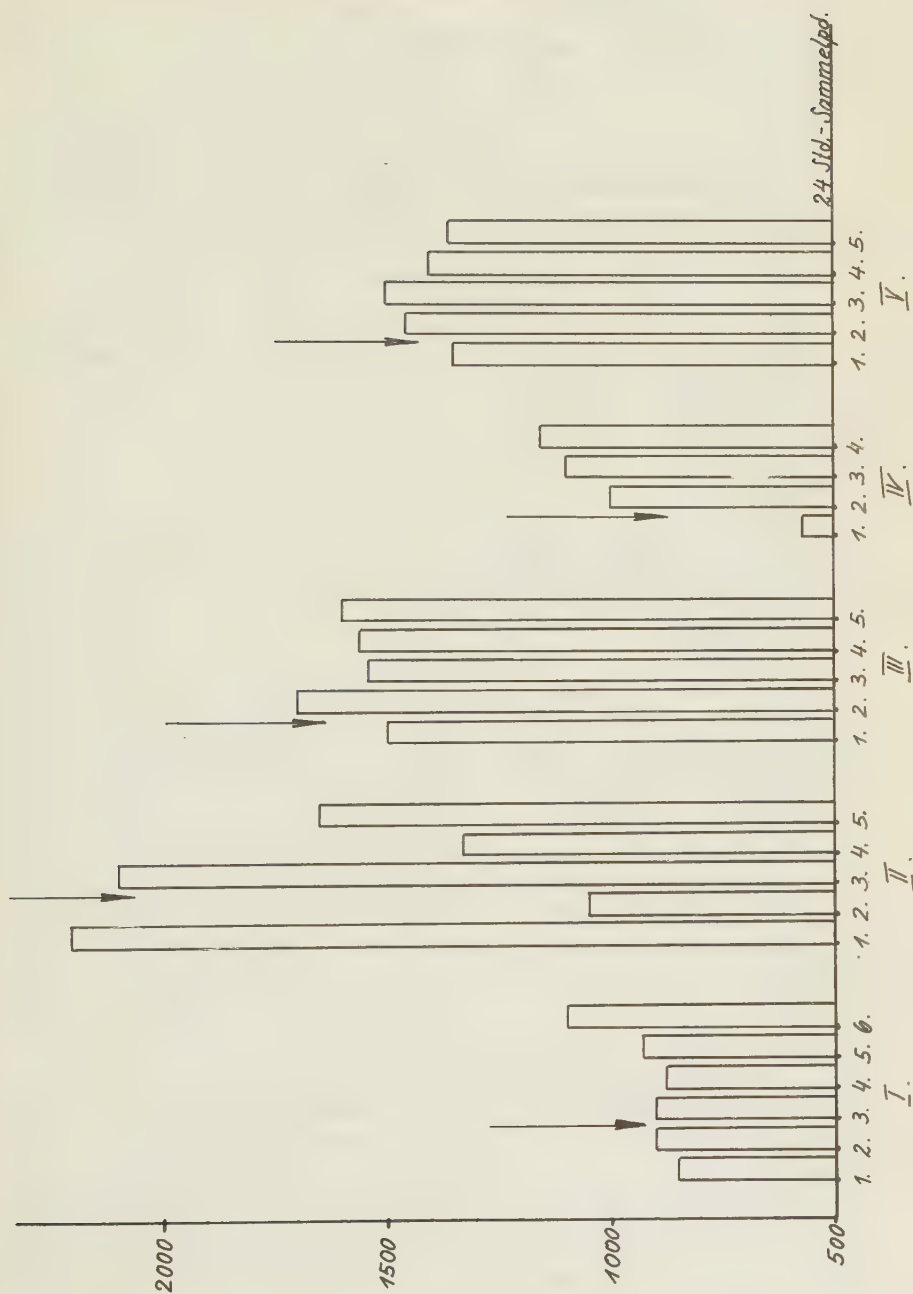
Nach Gaben von ACTH:

Wie schon erwähnt, haben die Ausscheidungsuntersuchungen nach Gaben von ACTH zum Ziel, die Leistungsbreite der NNR zu bestimmen, um daraus prognostische Hinweise für die Überwindung des durch eine Operation bedingten stress zu gewinnen.

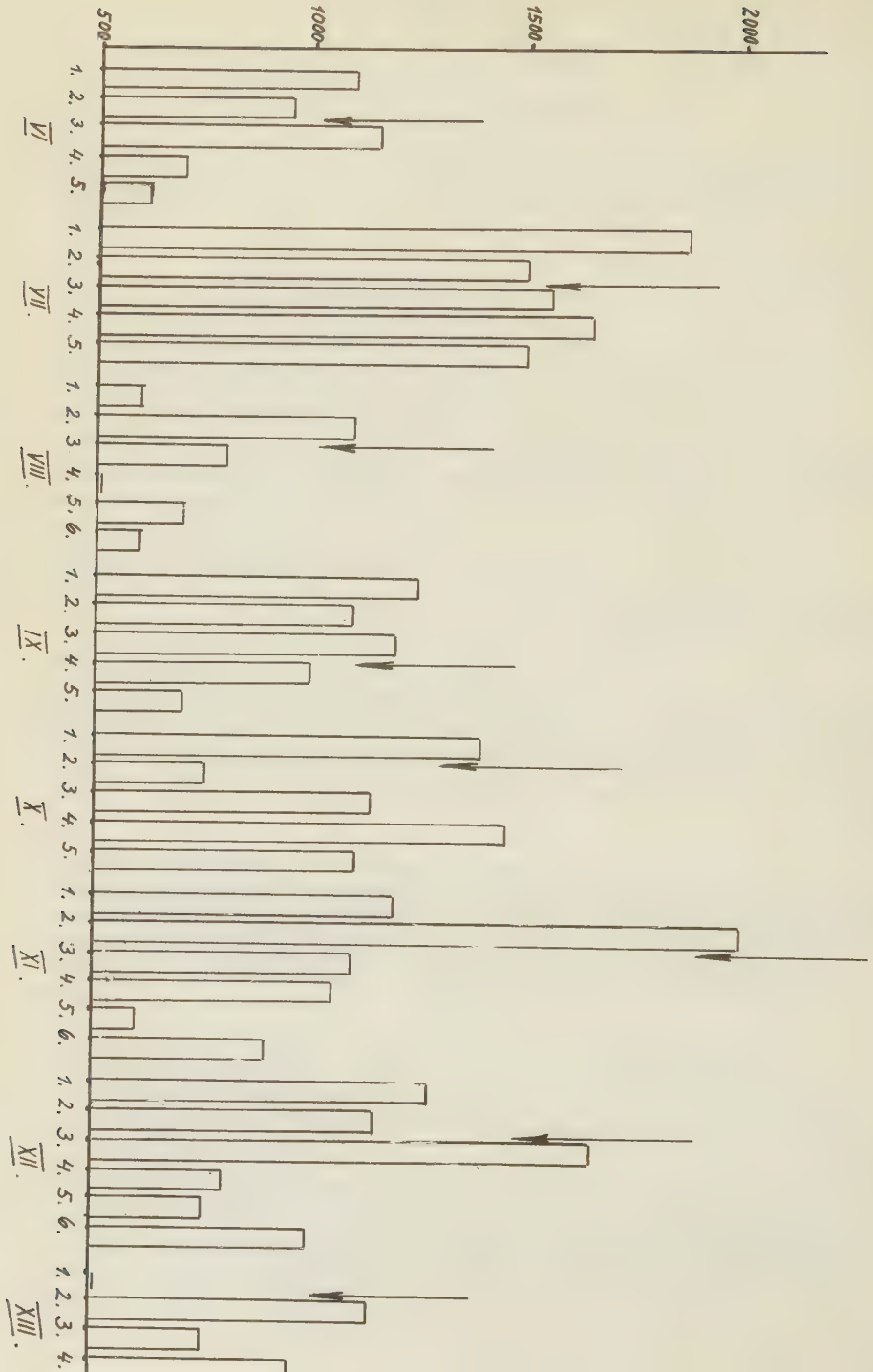
Die wesentliche Aufgabe besteht bei diesen Untersuchungen darin, die Mehrausscheidung von Corticosteroiden nach Gaben einer bestimmten Dosis ACTH in Relation zum postoperativen Krankheitsverlauf zu bringen.

Für die Beurteilung der Untersuchungsergebnisse ist die Kenntnis der Krankheitssituation Voraussetzung. Wir untersuchten 9 Patientinnen, denen wir nach gewöhnlich 1-2 Ausgangswerten 75EH - 100EH ACTH (Cortrophin) als Dauertropfinfusion über drei Stunden verabreichten. Anschließend wurden 2-3 Bestimmungen durchgeführt.

24 Std.-Sammelurin in ccm



24. Std. Sammelurin in ccm.



1. Frau Sa., 65 Jahre

Patientin in gutem EZ (= Ernährungszustand), mäßig gutem AZ (= Allgemeinzustand).

Varicosis und Ödeme an beiden Beinen.

Cor: Linkverbreiterung, Linksinsuffizienz.

Diagnose: Uterus myomatosus, cystische Corpuspolypen.

<u>ACTH - Test:</u>	am 31.10.57	287	
	1.11.	197	75EH ACTH
	2.11.	1443	
	3.11.	158	
	4.11.	265	

Praeop. Behandlung: Strophantin + Vitamine.

Therapie: Am 6.11.57 Totalexstirpation des Uterus und der linken Adnexe.

Postop. Behandlung: Strophantin und Vitamine.

Von internistischer Seite wurde am 18.10. wegen der klinischen Befunde von einer Operation abgeraten. Nach vorheriger Strophantin- und Vitaminbehandlung wurde die Operation am 6.11. auf Grund des ACTH-Tests doch vorgenommen. Laut Operationsbericht gestaltete sich der Eingriff wegen wahrscheinlich endometrischen Verbackungen im Bereich des kleinen Beckens sehr schwierig und langwierig.

Nach Strophantin- und Vitaminbehandlung zeigte die Patientin ab 14.11. eine deutliche Besserung ihres AZ, der sich in der nachfolgenden Zeit laufend verbesserte.

2. Frau Cz., 64 Jahre

Patientin in gutem EZ und AZ.

Geringes Ödem am linken Bein; geringgradige Varicosis und Venektasien an beiden Beinen.

Cor: Dekompensierter Hypertonus.

Diagnose: Einkammeriges, gering papilläres Ovarialkystom.

<u>ACTH-Test:</u>	am 31.9.57	59	
	1.10.	65	75EH ACTH
	2.10.	900	
	3.10.	0	
	4.10.	36	

Praeop. Behandlung: Strophantin + Vitamine.

Therapie: Am 17.10. Entfernung der Ovarialcyste rechts mit Abtragung der Tube.

Postop. Behandlung: Strophantin und Vitamine.

Von internistischer Seite wurde eine praeoperative Strophantin- und Vitaminbehandlung durchgeführt. Laut Operationsbericht verlief der Eingriff ohne Komplikationen; wegen der angeblich beschränkten Operabilität der Patientin wurde von einer Totalexstirpation abgesehen.

Der postoperative Verlauf war komplikationslos; die Patientin erholte sich verhältnismäßig schnell. Am 10.11. wurde sie beschwerdefrei entlassen. Obgleich die Ausgangswerte des ACTH - Tests für das Alter der Patientin an der unteren Grenze der Norm liegen, schließen wir aus der fast 15fachen Mehrausscheidung nach ACTH-Gabe auf eine ähnlich gute Leistungsbreite der NNR, wie wir sie vorher bei Frau Sa. zeigen konnten.

3. Frau Kr., 58 Jahre

Patientin in mäßig gutem AZ, gutem EZ.
Hochgradige Varicosis und Decubitalulcus.

Diagnose: Partialprolaps von Uterus und Vagina bei Retroflexio uteri.

<u>ACTH - Test:</u>	am 17.5.57	79	100EH ACTH
	18.5.	769	
	19.5.	73	

Therapie: Vordere Plastik mit Vaginäfixur und Portioamputation, hintere Plastik.

Der postoperative Krankheitsverlauf war komplikationslos; der Eingriff wurde von der Patientin gut überstanden. Sie konnte am 13.6.57 entlassen werden. In der fast 10fachen Mehrausscheidung nach ACTH zeigt sich auch hier eine große Leistungsbreite der NNR.

4. Frau Ri., 53 Jahre

Patientin in gutem EZ, mäßig gutem AZ.

Hochgradige Varicosis; geringgradige Rechtsinsuffizienz und Lungenemphysem.

Diagnose: Adenocarcinom des Corpus uteri, tief infiltrierend wachsend.

<u>ACTH - Test:</u>	am 6.6.57	265	100EH	ACTH
	7.6.	1440		

Praeop. Behandlung: 1/4 g Stroph. tgl.

Therapie: Am 11.6.57 Entfernung beidseitiger Ovarialtumoren und Total-
extirpation des Uterus; Herniotomie.

Postop. Behandlung: 1/4 g Stroph. + DHT tgl.; Marcumar.

Die Patientin hat den verhältnismäßig sehr großen Eingriff gut überstanden. Der postoperative Verlauf war ohne Komplikationen. Am 1.8. konnte die Patientin entlassen werden. Eine Nachuntersuchung zeigte das gute Operationsresultat.

Die Mehrausscheidung nach ACTH betrug fast das 6fache des Ausgangswertes.

5. Frau La., 68 Jahre

Patientin in reduziertem AZ und EZ.

Deutlich nachweisbarer Ascites.

Cor: Geringgradige Herzmuskelschädigung des re. und li. Herzens, Arbeitsinsuffizienz.

Diagnose: Ovarial-Neoplasma, inoperabel.

<u>ACTH - Test:</u>	am 22.7.57	131	
	23.7.	65	_____ 100EH ACTH
	24.7.	306	
	25.7.	26	

Therapie: Ascitespunktionen:

am 25.7.	4,31
5.8.	5,51 (sanguinolente Flüssigkeit)
23.8.	3,01

Strahlenbehandlung: vom 13.7. - 26.8. mit geringen Intervallen insgesamt 15 Röntgenapplikationen zu je 300r. Wiederholte Transfusionen von Aminovit und Blut. Intensiv Kreislauf- und Herztherapie.

Von internistischer Seite wird die Patientin nach einer Strophantinvorbehandlung für operationsfähig gehalten. Wegen des bestehenden hochgradigen Ascites wird aber durch Ascitespunktion eine Strahlentherapie eingeleitet. Trotz intensiver Herz- und Kreislauftherapie und wiederholter Transfusionen verschlechtert sich der Zustand der Patientin zusehens.

Am 31.8. kommt sie unter den Zeichen des zentralen Herz- und Kreislaufversagens ad exitum.

Das Ergebnis des ACTH - Tests ist in diesem Falle eine nur knapp 3fache Mehrausscheidung nach ACTH. Im Vergleich zu den vorher erwähnten Befunden ist die Leistungsbreite der NNR dieser Patientin offenbar stark eingeschränkt.

6. Frau Bu., 59 Jahre

Patientin in reduziertem EZ und AZ. Mäßige Cyanose. Erhebliche Varicosis crurum. Gewichtsabnahme in letzten Monaten.

Diagnose: Polymorphzelliges, teils fibrilläres Sarkom mit geringen Zerfallserscheinungen, inoperabel.

<u>ACTH - Test:</u> am 15.5.57	130	100 EH	ACTH
16.5.	455		

Praeop. Behandlung: 1/8 g Stroph. + DHT + Vit. tgl.

Therapie: Probelaparatomie.

Postop. Behandlung: 1/8 g Stroph. + DHT tgl.; je einmal 50 mg, 20 mg und 10 mg Hydrocortison. 1 x 100 mg Cortison.
1000 ccm Ringer; 2 g KCl; vom 24.5.-28.5. 10 EH ACTH tgl.; Stuhlregulierung.
Vom 4.5. - 9.7. bekam Patientin 20 Röntgenbestrahlungen zu 200r und 300r.

Das Ergebnis des ACTH - Tests ist eine knapp 3fache Mehrausscheidung nach ACTH. Wir sehen einen solchen Wert als Ausdruck für eine doch schon erhebliche Einschränkung der Leistungsbreite der NNR an, die sich deutlich in der intensiven postoperativen Stütztherapie ausdrückt.

7. Frau Ze., 57 Jahre

Patientin in gutem EZ, mäßig gutem AZ.
Geringgradige Ödeme und Varicosis an beiden Beinen.

Cor.: Stärkere Myodegeneratio cordis mit beginnenden Stauungszeichen im großen und kleinen Kreislauf. Absolute Arrhythmie als Zeichen schwerer Störungen der Erregungsausbreitung im Vorhof und Kammerbereich.

Diagnose: Uterus myomatosus.

<u>ACTH - Test:</u> am 2.9.57	226	75 EH	ACTH
3.9.	528		
4.9.	235		

Praeop. Behandlung: Vom 2.9. - 17.9. stationäre Behandlung wegen des Herzbefundes in der Med. Klinik.

Therapie: Probelaparatomie am 23.9.

Postoperat. Behandlung: 1/8 g Stroph. + Laevosan + Cebion + BVK und DHT.
Depot-Novadral, Dilaudid, 200 ccm Glukose.

Laut Operationsbericht wird wegen der schlechten Operabilität der Patientin kein größerer Eingriff vorgenommen. Von internistischer Seite wurde empfohlen, die Operation auf ein Mindestmaß zu beschränken und ein möglichst schonendes Narkoseverfahren zu wählen. Das Ergebnis des ACTH - Tests ist eine nur knapp 3fache Mehrausscheidung. Die Leistungsbreite der NNR ist hier offensichtlich stark eingeschränkt.

8. Frau Fr., 64 Jahre

Patientin in reduziertem EZ und AZ.

Schleimhäute schlecht durchblutet, geringe Cyanose.

Cor.: mittelgradige muskuläre Herzinsuffizienz mit angedeuteter Lungenstauung.

Diagnose: Großes, papilläres Ovarialkystom.

<u>ACTH - Test:</u>	am 27.5.57	46	75 EH	ACTH
	28.5.	116		
	29.5.	0		

Praeop. Behandlung: 1/8 g Stroph. tgl.

Therapie: Am 3.6.57 Entfernung beider Adnexe und eines kleinen subserösen Myoms an der Hinterwand des Uterus.

Postop. Behandlung: 1000 ccm und 800 ccm Ringer; 1/8 g Stroph. tgl.; Marcumar; Depot-Novadral; Cedilanid.

Da die Patientin nach der Operation nicht richtig durchatmete, war eine tägliche Atemgymnastik notwendig.

Der postoperative Verlauf war im wesentlichen komplikationslos.

Der ACTH-Test ergab bei einem an der unteren Grenze der Norm liegenden

Ausgangswert eine nur doppelte Mehrausscheidung. Ein Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des ACTH-Test und dem im wesentlichen komplikationslosen postoperativen Krankheitsverlauf ist in diesem Fall nicht deutlich ersichtlich. Dagegen besteht wohl eine Beziehung zwischen der verminderten Leistung der NNR und dem reduzierten EZ und AZ der Patientin.

9. Frau Ai., 53 Jahre

Patientin in mäßig gutem EZ und AZ.

Cor: Geringe, wohl muskuläre Herzinsuffizienz mit leichter peripherer Stauung, Ödeme.

Diagnose: Uterus myomatosus.

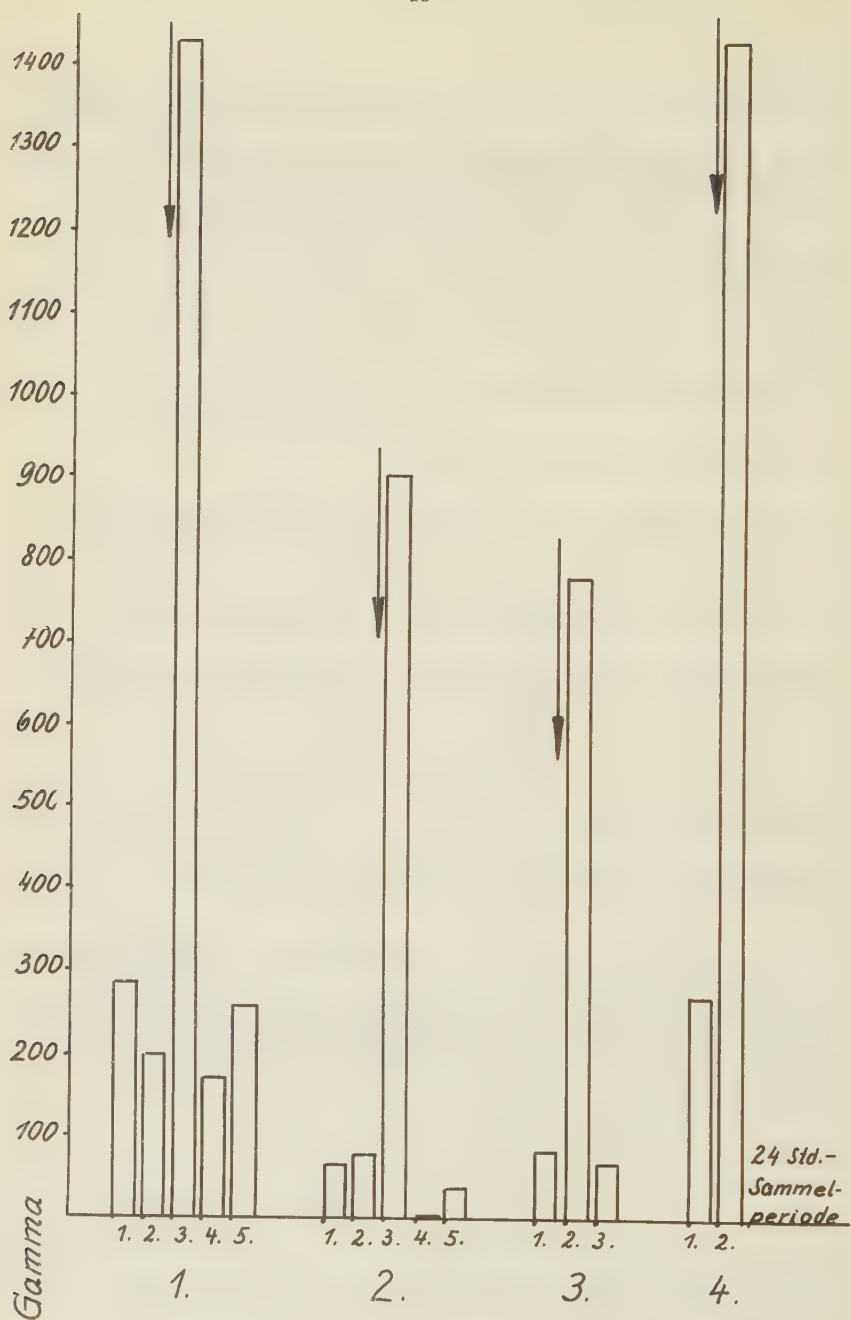
<u>ACTH - Test:</u>	am 26.8.58	382	90EH	ACTH
	27.8.	637		
	28.8.	177		

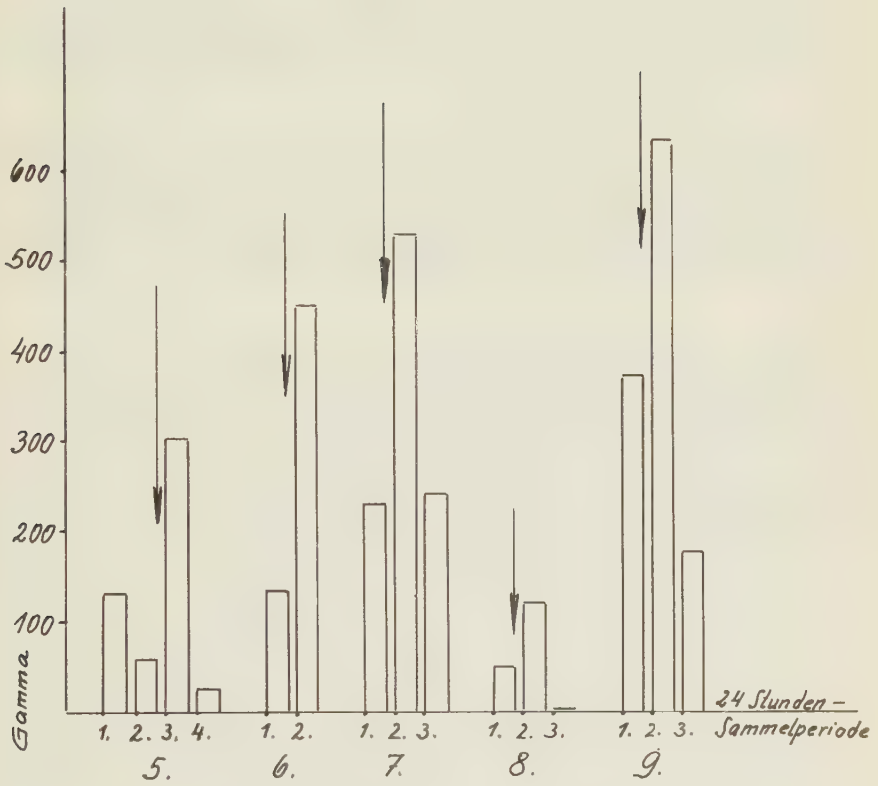
Therapie: Entfernung des Uterus.

Der postoperative Krankheitsverlauf war glatt. Die Wunden verheilten p.p.i.

Der Ausgangswert liegt in diesem Fall um annähernd das 2fache höher als die Norm. Betrachtet man die kaum doppelte Mehrausscheidung nach ACTH unter diesem Gesichtspunkt, dann stellt die Ausscheidung nach ACTH einen verhältnismäßig hohen Wert dar, der auf eine gut ansprechbare NNR schließen läßt.

(Siehe Tabelle S. 48,49)





Bei den Patientinnen 1-4 zeigt sich in der 6 - 15fachen Mehrausscheidung nach ACTH eindeutig die große Leistungsbreite der NNR; als Folge davon sehen wir im Sinne S e l y e s die im wesentlichen komplikationslose Überwindung der verhältnismäßig schweren operativen Eingriffe.

Bei den Patientinnen 5 - 7 ergab der ACTH-Test eine nur knapp 3fache Mehrausscheidung. Die Leistungsbreite der NNR ist hier offenbar stark eingeschränkt, was sich in der mangelhaften Anpassung an den durch die Operation hervorgerufenen stress ausdrückt.

Bei Fall 8 ist ein Zusammenhang zwischen der nur doppelten Mehrausscheidung und dem im wesentlichen komplikationslosen Verlauf nach der Operation nicht deutlich ersichtlich. Dagegen besteht wohl eine Beziehung zwischen dem reduzierten AZ und EZ und der verminderten Leistung der NNR.

Fall 9 bildet hier insofern eine gewisse Ausnahme, als der Ausgangswert schon weit über der Norm liegt, was im Sinne S e l y e s auf eine dauernde Mehrleistung der NNR infolge eines chronischen stress schließen läßt. Unter diesem Gesichtswinkel gesehen stellt die kaum doppelte Mehrausscheidung nach ACTH einen verhältnismäßig hohen Wert dar, der auf eine aktive NNR schließen läßt. Dieser Befund drückt sich in dem komplikationslosen postoperativen Krankheitsverlauf aus.

Die eindeutigen Untersuchungsergebnisse bei den Patientinnen 1 - 4 und 5 - 7 stellen die Brauchbarkeit des ACTH-Tests unter Beweis. Unserer Meinung nach kann die internistische Voruntersuchung bezüglich der Operationsfähigkeit eines Patienten durch den ACTH Test sehr bereichert werden, da er ein Abwehrsystem des Organismus zu beurteilen erlaubt, das nach S e l y e Wesentliches zur Überwindung eines stress leistet.

Der ACTH-Test läßt somit prognostische Schlüsse über den postoperativen Verlauf zu.

ZUSAMMENFASSUNG

Einleitend wird ein Überblick über die Chemie, Physiologie und den Stoffwechsel der NNR-Hormone gegeben, soweit die bisherigen Ergebnisse mit unserer Aufgabenstellung zusammenhängen. Anschließend werden die wichtigsten Nachweisverfahren für NNR-Hormone erörtert und die Vorteile der angewandten Methode besprochen.

Die Ergebnisse der Untersuchungen lassen sich wie folgt zusammenfassen: Nach intramuskulären Progesterongaben wurde eine unmittelbar in den nächsten 24 Stunden folgende deutliche Erhöhung der Cortison- und Cortisolausscheidung beobachtet. Nach Gaben von Progesterondepots wurde diese Mehrausscheidung verzögert erst am dritten Tag post injektionem festgestellt.

Daraus wird gefolgert: Die NNR vollzieht den Progesteronumbau neben ihrem normalen Hormonstoffwechsel; die Erhöhung der Harncorticosteroide wird durch die von der NNR zusätzlich produzierten Hormone verursacht.

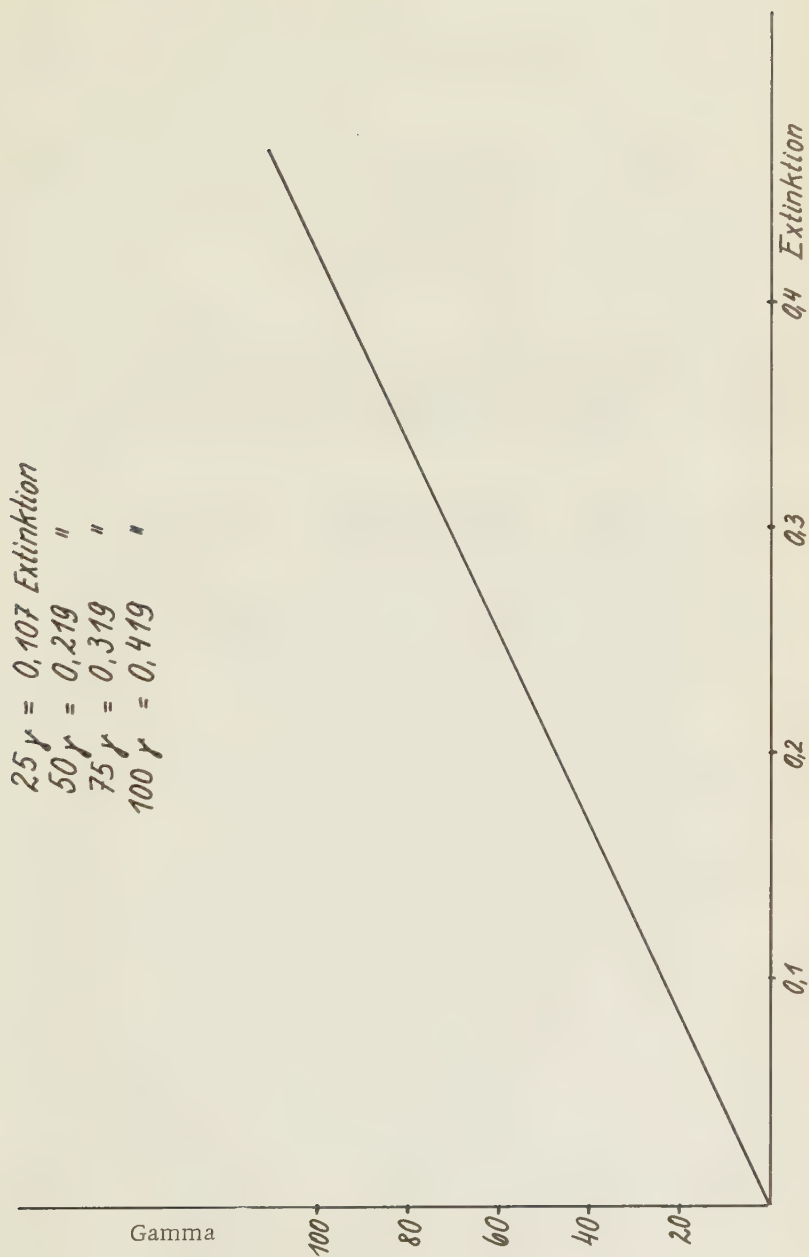
Nach parenteraler Applikation von Nortestosteron-Verbindungen wurde ein deutlicher Abfall der Cortison- und Cortisolausscheidung in den nächsten 24 Stunden gefunden; das Ausgangsniveau war nach drei Tagen noch nicht wieder erreicht. Nach oraler Verabreichung dieser Stoffe wurde dagegen in 3 von 4 Fällen ein Anstieg - und nur in einem Fall ein deutlicher Abfall festgestellt.

Daraus wird gefolgert, daß diese Stoffe von der NNR nicht in dem Umfang wie Progesteron umgebaut werden, vielmehr wird vermutet, daß sie einen zentral hemmenden Einfluß im Sinne einer ACTH-Drosselung haben, aus der eine verminderte Corticosteroidproduktion durch die NNR resultiert.

Nach Gaben von ACTH wurde bei 4 Patientinnen eine 6- und mehrfache Cortison- und Cortisolausscheidung gefunden; die komplikationslose Überwindung der verhältnismäßig schweren Operationen und diese große Leistungsbreite der NNR werden in Zusammenhang gebracht.

Bei drei Patientinnen war die Mehrausscheidung nach ACTH nur knapp 3fach. Bei allen drei Patientinnen traten postoperativ Komplikationen auf.

Bei zwei Patientinnen ist ein Zusammenhang zwischen NNR-Leistung und postoperativem Verlauf nicht klar ersichtlich. Die Versuchsergebnisse sprechen für die Brauchbarkeit des ACTH-Tests.



Für die Überlassung der Arbeit und die hilfreiche Anleitung bei ihrer Durchführung bin ich Herrn Privatdozent Dr. med. habil. R. K a i s e r zu besonderem Dank verpflichtet.

Für die Übernahme des Referates danke ich Herrn Professor Dr. med. W. B i c k e n b a c h.

An dieser Stelle danke ich auch Fräulein Rogowski für die liebenswürdige Einführung in die labor-technischen Arbeiten.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Barry, M.C., M.L.Eidinoff, K.Dobringer, T.F.Gallagher:
Endokrinology 50, 587 (1952)
2. Beall, D., T. Reichstein: Nature (London) 142, 497 (1938)
3. Bloch, K.: J. Biol. chem. 1957 (1948)
4. Daughaday, W.H., H. Jaffee, R.H. Williams:
J. clin. Endocrinology 8,166 (1948)
5. Dorfman, R.J.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology
Bd. II, 291, London 1952
6. Engstrom, W.W., H.L. Mason, G. Pincus:
J. clin. Endocrinol. 4,515 (1944)
7. Edlebacher-Leuthardt, Lehrbuch der physiologischen Chemie,
11. Auflage, Berlin 1954
8. Hartenbach, W.: M.Med.Wschr. 1,433 (1956)
9. Hartenbach, W., H. Otto: M. Med. Wschr. 1,476 (1956)
10. Heard, R.D.H., H. Sobel, E.H. Venning:
J.of Biol.chem.165,699 (1946)
11. Heusner, A.: Angew.Chemie 63, 59 (1951)
12. Husslein, H., E. Schüller: Arch.f.Gynäk. 187,353-374 (1956)
13. Jacobson, R.P., G. Pincus: Amer. J. med. 10, 531 (1951)
14. ders. Amer. J. med. 10, 535 (1951)
15. Langecker, H.: Klin.Wschr. 906 (1952)
16. Langenbeck, W., J. Baltes: Ber.dtsch.chem.Ges. 67, 387 (1934)
17. Mannherz, K.H., K. H. Juchem, R. Paul:
Arch.f.Gynäk. 186,441-451 (1955)
18. Norymberski, J.K.: Nature (London) 170,1074 (1952)

19. Pfeffer, K.H., W.Ruppel, H.J.Staudinger, L. Weissbecker:
Arch.exp. Path.u.Pharmakol.214,165 (1952)
20. Pfeffer, K.H., HJ. Staudinger: Angew. Chem. 63,321 (1951)
21. ders. ders. Klin.Wschr. 29, 325 (1951)
22. Plotz, J., Devis, Le Roy, Gould, Werbin: Amer. J. Obstetr. & Gynec.
72, 740 (1956)
23. Plotz J.: Geburtsh. und Frhlk. 7, 595 (1957)
24. Porter, C.C., R.H. Silber: J.Of Biol.Chem. 185, 201 (1950)
25. Savard, K., R.J. Dorfman, B. Baggett, L.L.Engel:
J. clin. Endocrin. & Metabol.16,1629(1956)
26. Schreier, K., B. Kadelis, T. Zarska: Klin.Wschr. 657 (1952)
27. Staemmler, HJ.: Arch. f. Gynäk. 182, 521 (1953)
28. ders. Arch. f. Gynäk. 182, 561 (1953)
29. ders. Arch. f. Gynäk. 183, 154 Kongressband
30. ders. Arch. f. Gynäk. 182, 506 (1953)
31. Staudinger, HJ., M. Schmeisser: Ztschr.f.physiol.Chem.283 ,54(1948)
32. Staudinger, HJ., M. Schmeisser: Biochem.Ztschr.321,83 (1950)
33. Staudinger, HJ., V.Bauer: Klin.Wschr. 32,330 (1954)
34. Selye,H.: Einf.i.d.Lehre v. Adaptationssyndrom, Georg Thieme,
Stuttgart 1953
35. Talbot, N.B., A.H.Saltman,R.L.Wixon, J.K.Wolfe: J.of Biol.chem.
165,699 (1946)
36. Tonutti,E.: Z.mikr.anat.Forschg. 50,495 (1941)
37. Venning, E.H., M.M.Hoffman, J.S.L.Browne: Endocrinol. 35, 220
(1944) - 38,79 (1946)
38. Verzár,F.: Schweizer Med.Wschr. 80,468 (1950)
39. Weissbecker, L., HJ.Staudinger: Klin.Wschr. 59 (1951)
40. Westphal, O., O.Lüderitz, W.Keiderling: Ztschr.f.Natforschg.66 (1951)
41. Zander, J.: Klin.Wschr.504 (1953)
42. Zander, J.: Klin. Wschr. 873 (1952)
43. Zimmermann, W.: Arzneimittelforschung 1, 396 (1951).

LEBENS LAUF

Am 25.3.1931 wurde ich als Sohn des Landwirts Alexander Kallabis und seiner Ehefrau Luzia, geb. Horscht in Zinnatal O/S geboren.

Nach vier Volksschuljahren besuchte ich von 1941-1945 das Woyersch-Gymnasium in Leobschütz.

Bedingt durch die Nachkriegswirren arbeitete ich nach der Ausweisung aus meiner Heimat erst in der Landwirtschaft und dann als Tischlerlehrling.

Von 1947 an besuchte ich die Oberschule in Hameln, wo ich 1952 das Abitur bestand.

Danach arbeitete ich erst ein Jahr als Werkstudent. Im Sommersemester 1953 begann ich dann in Marburg/L. das Medizinstudium, wo ich im Herbst 1955 das Physikum bestand.

Nach einem klinischen Semester wechselte ich die Universität und ging nach München, wo ich mein klinisches Studium beendete.

